

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición)



TESIS DOCTORAL

**Efectos del consumo de productos cárnicos modificados en sujetos con
sobrepeso y dislipemia**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Paloma Celada Rodríguez

Directores

**Francisco José Sánchez Muniz
Begoña Olmedilla Alonso
Francisco Jiménez Colmenero**

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

NUTRICIÓN Y BROMATOLOGÍA I (NUTRICIÓN)



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

**Efectos del consumo de productos cárnicos
modificados en sujetos con sobrepeso y dislipemia**

TESIS DOCTORAL

MARÍA PALOMA CELADA RODRÍGUEZ

MADRID, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
NUTRICIÓN Y BROMATOLOGÍA I (NUTRICIÓN)



**Efectos del consumo de productos cárnicos
modificados en sujetos con sobrepeso y dislipemia**

TESIS DOCTORAL

MARÍA PALOMA CELADA RODRÍGUEZ

DIRECTORES

Dr. Francisco José Sánchez Muniz

Dra. Begoña Olmedilla Alonso

Dr. Francisco Jiménez Colmenero

MADRID, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

NUTRICIÓN Y BROMATOLOGÍA I (NUTRICIÓN)



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

**Efectos del consumo de productos cárnicos
modificados en sujetos con sobrepeso y dislipemia**

Trabajo de investigación presentado por **María Paloma Celada Rodríguez** para optar
al grado de Doctor en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid

Vº Bº del Director:

Dr. Francisco J. Sánchez
Muniz

Vº Bº de la Directora

Dra. Begoña Olmedilla
Alonso

Vº Bº del Director

Dr. Francisco Jiménez
Colmenero

MADRID, 2017

Francisco José Sánchez Muniz, Dr. en Farmacia y Catedrático del Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición) de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid; **Begoña Olmedilla Alonso**, Dra. en Farmacia e Investigador Científico del ICTAN, y **Francisco Jiménez Colmenero**, Dr. en Ciencias Químicas y Profesor de Investigación del ICTAN.

CERTIFICAN que el trabajo de investigación titulado

“Efectos del consumo de productos cárnicos modificados en sujetos con sobrepeso y dislipemia”

constituye la memoria que presenta la Licenciada **María Paloma Celada Rodríguez** para optar al grado de Doctor y ha sido realizado en el Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición) de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid y en el Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN) del CSIC, bajo nuestra dirección. Asimismo, en el marco del proceso de evaluación requerido, damos nuestro consentimiento para su presentación y defensa en la Universidad Complutense de Madrid.

Para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Madrid a tres de abril de dos mil diecisiete.

Vº Bº del Director:



Dr. Francisco J. Sánchez
Muniz

Vº Bº de la Directora



Dra. Begoña Olmedilla
Alonso

Vº Bº del Director



Dr. Francisco Jiménez
Colmenero

La realización de este trabajo ha sido posible gracias a la financiación del Proyecto Consolider-Ingenio 2010. Productos Cárnicos para el siglo XXI: seguros, nutritivos y saludables. CARNISENUSA CSD2007-00016, dentro del subproyecto “Desarrollo de productos cárnicos funcionales (FUNCIOCA)”; al proyecto AGL2008-04892-CO3-01, Plan de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica (I+D+I) y los proyectos AGL 2014-53207-C2-1-R y AGL 2014-53207-C2-2-R del Ministerio de Ciencia e Innovación, Secretaría de Estado de Investigación.

A mis padres porque con ellos empezó todo.

A mi esposo y a mi hija porque con ellos todo continúa.

La ciencia, como la poesía, está a un paso de la locura.

LEONARDO SCIASCIA, *La desaparición de Majorana*,

Agradecimientos.

Muchas veces me han preguntado por qué estudié Farmacia y sobre todo por qué me gusta tanto la investigación. Incluso yo misma me lo he preguntado. Aún sigo haciéndolo, especialmente cuando las cosas no salen como me esperaba. ¿Por qué?

Desde mi más tierna infancia yo ya decía que quería ser científica aunque no sabía en realidad en qué consistía, pero la imagen de un señor con tubos de cristal en la mano mezclando cosas para conseguir líquidos de colores que desprendían humo me atraía mucho. Recuerdo la ilusión que me hizo mi primer juego de química y los desaguisados que organicé en la cocina de casa, para desesperación de mi madre.

Ya más mayor, las asignaturas que más me gustaban eran la Biología y la Química; se me daban francamente bien y disfrutaba mucho las clases. Debo decir que tuve unos excelentes profesores y creo que ellos también tuvieron mucho que ver en esta predilección. Sabía que quería estudiar una carrera universitaria, de ciencias, pero no sabía cuál exactamente. Al final me decidí por Farmacia, porque se impartían muchas asignaturas de química y enfocadas a la salud, otro tema que me gustaba/gusta mucho. Si a esto le añadimos que soy muy curiosa y que a todo le quiero buscar una explicación creo que mi destino estaba claro: investigar.

En la universidad descubrí que lo de trajinar en el laboratorio me agradaba mucho, que llevar a la práctica y visualizar las reacciones químicas previamente escritas en un papel me fascinaba. La investigación más genuina la descubrí con la carrera ya terminada, cuando realicé una tesina. Aunque es detrás de ese trabajo en el laboratorio donde se encuentra la verdadera labor científica: analizar los datos y extraer conclusiones.

Tuve otras experiencias laborales y alejadas de la investigación por motivos prácticos -la investigación en este país no da para comer demasiado bien-. Trabajé en oficinas de farmacia y también en un hospital. Con los años, y por avatares del destino, la investigación se volvió a cruzar en mi camino.

Una antigua compañera y amiga de mis estudios universitarios en Alcalá, contactó conmigo después de muchos años sin saber la una de la otra. Tras ponernos al día de nuestras vidas, y conocedora de mi falta de ocupación laboral, me ofreció la posibilidad de

volver a mi sueño juvenil de investigar. Más concretamente, me ofreció realizar una tesis doctoral.

Anteriormente he dicho que soy muy curiosa, a este rasgo de mi personalidad hay que añadir que también soy muy impulsiva, por lo que sin apenas recapacitar acepté tan insólita oferta. La artífice y la culpable de tamaño desafío fue M^a José González. Pepa, gracias por ser tan valiente y tan generosa con ese ofrecimiento, aunque después de los apuros pasados no sé si realmente darte las gracias o retirarte la palabra porque en menudo berenjenal me acabaste metiendo.

Así que con los años volví a investigar, e inicié una andadura inesperada e insospechada dada mi edad. Una andadura que me reportó momentos de auténtico frenesí, disfrute y agobio a partes iguales. Durante todo el proceso de la realización de esta tesis doctoral me hice muchas preguntas, la mayoría de índole técnica pero otras tuvieron un cariz más filosófico y entre estas se encontraba una que se repetía constantemente: ¿por qué me decidí a investigar? Después de mucho reflexionar creo que ya tengo la respuesta: ¡porque estoy loca!

Me temo, además, que la locura es una característica de los que se dedican a la Ciencia. Hace muchos años, la hinchada del equipo de baloncesto *Estudiantes*, ya lo avisó: la madre de la Ciencia no es la experiencia; demencia es la madre de la Ciencia.

A lo largo de la Historia muchos han sido los científicos que descollaron por sus descubrimientos y por sus aportaciones, ayudándonos a conocer mejor el mundo que nos rodea. Algunos pasaron sin pena ni gloria, otros aparecen en los libros de texto con su nombre escrito en letras de oro, pero casi todos tuvieron un rasgo común: no estaban en sus cabales. Al menos no tenían la cordura que se le supone a una persona ‘normal’.

Dicen de Isaac Newton que era presa fácil de la ira y que protagonizó varios episodios de paranoia. Albert Einstein tenía aversión por los calcetines y los pijamas, y se afeitaba con jabón de fregar. Nikola Tesla dio muestras de ser un excéntrico hasta el punto de enamorarse de una paloma –además, y según él, ella le correspondía–.

Nada más lejos que compararme con semejantes genios de la Ciencia, estoy loca pero mi locura no llega a tales extremos. Sin embargo creo que estos excepcionales científicos son un ejemplo de que la ciencia y la investigación sólo es entendida o bien llevada si se

tiene un punto de locura. De algunos científicos incluso se llegó a decir que estaban poseídos por espíritus.

En mi caso no sé qué espíritu me poseyó induciéndome a realizar tamaña tarea (una tesis doctoral), pero sí sé qué ánimo me acompañó en esta singladura, no como un ente poseedor que manipula, sino como un ser protector que desde el más allá me confortó. Me estoy refiriendo a mi madre, y a ella va dedicado mi siguiente agradecimiento. Mamá, desde donde quiera que estés, sé que me has estado viendo y que te has estado preguntando cómo me he metido en semejante historia, tú que siempre eras tan sensata y me reprochabas mi impulsividad. Muchas veces, igual que cuando estabas físicamente a mi lado, y en momentos de lamentaciones por mi parte, podía oírte decirme al oído: esto lo has elegido tú, así que ahora no te quejes. En esta ocasión, como en muchas otras más, tenías toda la razón, mamá.

Mientras que mi madre siempre fue el pragmatismo personificado, mi padre, y supongo que para compensar, es el idealista que desde pequeña me enseñó a ser ambiciosa en sueños y siempre me animó a emprender proyectos. Con él aprendí que para convertir esos sueños en realidad es necesario luchar y que las cosas verdaderamente valiosas son las que se consiguen con esfuerzo. Afortunadamente, aún lo tengo a mi lado y en esta empresa siempre me ha estado apoyando, aunque para sus adentros dude de mi salud mental. Gracias, papá, por legarme tu idealismo.

Si en el plano emocional he tenido la ayuda de mis progenitores –y de más personas que citaré más adelante–, en un plano más técnico también he sido afortunada pues pude contar con la inestimable ayuda de mis tres directores:

Francisco Jiménez Colmenero, práctico y eficaz, serio y ecuánime, dando siempre un punto de vista crítico para llegar a buen puerto. Su visión pragmática y sus certeros consejos han sido muy útiles para mí.

Begoña Olmedilla Alonso, inmune al desánimo, siempre con una palabra alentadora y disponible en cualquier momento y lugar. Siempre dispuesta a ayudar y con la mente llena de alternativas cuando el camino principal se presentaba obstaculizado.

Y por último, el profesor Francisco José Sánchez Muniz. Su trayectoria profesional avala una calidad investigadora excepcional. Con él he aprendido lo que es el rigor y la

rectitud a la hora de manejar los datos. Pero además me ha enseñado, con su infinita paciencia y su inagotable capacidad para el trabajo, otros valores que trascienden lo estrictamente científico. No solo es un excelente profesional, también es una excelente persona. Gracias, Paco, por compartir conmigo tu sabiduría, por demostrarme qué es la seriedad en la investigación y, lo más meritorio, gracias por aguantarme. Eres, y serás siempre, un referente para mí.

Agradezco al Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN) del CSIC así como al departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición) de la Facultad de Farmacia de la UCM, y a su directora, Ana López, que me permitieran utilizar sus instalaciones para realizar la fase experimental que forma parte de esta tesis. También agradezco a Begoña Elorza, vicedecana de Programación Docente y Doctorado, por su diligencia a la hora de gestionar todos los trámites que la burocracia exige.

Gracias a los voluntarios que participaron en el estudio objeto de esta tesis. Sin su contribución no hubiera sido posible esta investigación. La ilusión y el talante colaborador que tuvieron todos y cada uno de ellos fueron encomiables. Gracias a todos.

Esta tesis tampoco hubiera sido posible sin la generosa aportación de muchas personas que, desinteresadamente, pusieron a mi disposición su buen hacer y sus conocimientos profesionales en diferentes momentos y por lo que les estoy eternamente agradecida. Gracias, Mar Ruperto, Pilar Oubiña, Rafaela Raposo, Manuel Espárrago, María Sánchez, Laura Barrios. En este grupo se encuentra Sara Bastida, que además ha supuesto un apoyo logístico y moral constante, una hermana mayor cuya sombra protectora me ha estado cuidando en todo momento; gracias Sara.

También he tenido la inmensa suerte de contar con compañeros que me ayudaron mucho. No me gustaría dejarme en el tintero a ninguno pero si alguien no se ve reflejado aquí le ruego me disculpe la torpeza: Laura, mi guía inicial en el laboratorio y siempre con una sonrisa en la cara; Miguel, mi profesor particular para medir la arilesterasa; Rocío, con quien compartí muchas horas y batallas contra los elementos para determinar enzimas; Jorge, compañero de penurias y angustias finales en la entrega de la tesis; Eva, siempre accesible para darme consejos y enseñarme trucos; Ángela, en todo momento dispuesta a ayudar con la ilusión que la caracteriza; Pilar, atenta y eficaz; Elvira y Juana, compañeras de cafés matinales tan cargados de cafeína como de ánimo; Adrián, Feras y Pablo, los tres mosqueteros del laboratorio, siempre con una frase o un comentario alegre para animarme

en el último tramo. Gracias a todos por ser tan pacientes y tan generosos dedicándome vuestro tiempo.

Entre estos camaradas tengo que hacer una mención aparte para dos compañeros.

Gonzalo, un colega con el que compartí la primera etapa de esta tesis. Fue una ayuda imprescindible para recopilar todos los datos de los voluntarios que intervinieron en el estudio y para orientarme por los laboratorios del ICTAN. Gracias, Gonzalo.

La segunda mención aparte es para Alba. Su capacidad de trabajo es muy grande pero su labor como consejera espiritual-paño de lágrimas-diván de psicólogo fue tan buena que yo creo que tiene superpoderes. Gracias por tu inestimable ayuda técnica pero sobre todo por estar siempre ahí, para lo que fuera menester, por escucharme siempre y por tus constantes ánimos; ánimos que fueron en muchas ocasiones decisivos para que no tirara la toalla. Me has demostrado qué valiosa es la amistad, sobre todo en los momentos difíciles, y cuánto conforta una palabra amable. Sin tu apoyo y tu visión positiva yo no habría llegado hasta aquí. Gracias, amiga.

En estos agradecimientos también he de mencionar a todo un granado y variopinto grupo de internautas que en el maravilloso mundo bloguero me han estado animando constantemente. Desde mi bitácora y con la serie “*Doctoranda al borde de un ataque de nervios*” he descargado tensiones escribiendo anécdotas de la tesis y en ese blog fueron muchos quienes se interesaron por mi estado anímico. Dentro de este grupo mención especial se merecen tres compañeros blogueros a los que considero también mis amigos. Gracias, Chelo, Rosa y Javier por vuestros ánimos y vuestras letras. Además, a Javier he de agradecerle el diseño de la portada de la tesis y de la imagen que la ilustra.

También tengo que agradecer el soporte moral que me reportaron mis amistades. Especialmente a dos de ellas, Pepa y Roberto, les agradezco su interés por conocer el desarrollo de mi trabajo y las sobremesas en las que se dedicaron a escucharme. Fueron muchas las horas que hemos compartido, yo desahogándome y ellos atendiendo a mis lamentos con un estoicismo admirable. Gracias por vuestra compañía y por vuestros sensatos consejos. Gracias, amigos.

Dejo para el final a dos personas que además de apoyarme han sido una parte muy especial en este camino. Dos personas que fueron partícipes emocionalmente, desde el

primer día hasta el último, de todo este proceso de realizar una tesis doctoral, soportando con disciplina espartana mis tensiones y mis agobios. Esas dos personas son mi esposo y mi hija.

Almudena, gracias por aceptar mis ausencias y mis días de mal humor cuando más absorbida me tenía la tesis, gracias por ser tan dulce siempre; esos abrazos que me diste en los momentos álgidos de más tensión fueron un precioso bálsamo para mí. Jose, gracias por tu continuo apoyo, has sido un pilar importante en esta aventura. Además de ejercer como un competente informático –que me ahorró más de un disgusto con algunos ficheros ‘perdidos’–, de procurarme herramientas que me facilitaron mucho la tarea de almacenar y escribir, y de realizar todo el proceso de maquetado de la tesis, has sido un pozo de paciencia infinita y también una fuente de serenidad en mis momentos de mayor nerviosismo. Nunca te estaré suficientemente agradecida por compartir tu vida conmigo. Gracias a los dos por vuestra comprensión y por vuestro amor. Os quiero mucho.

En resumen, gracias a todos los que, de una manera u otra, habéis hecho posible que esta demente haya realizado su sueño más alocado.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Página

ÍNDICE DE TABLAS.....	25
ÍNDICE DE FIGURAS.....	27
ABREVIATURAS.....	29
Prólogo	33
1. INTRODUCCIÓN.....	37
1.1. Enfermedades cardiovasculares.....	37
1.1.1. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares	37
1.1.2. Factores de Riesgo Cardiovascular	38
1.1.2.1. Obesidad.....	40
1.1.2.2. Dislipemias.....	44
1.1.2.3. Diabetes mellitus tipo 2.....	46
1.1.2.4. Hipertensión.....	48
1.1.2.5. Hemostasia. Trombogénesis y coagulación sanguínea.	50
1.1.2.5.1. Tromboxanos y prostaciclina.....	52
1.1.2.5.2. Otros factores de coagulación	53
1.1.3. Otros factores de riesgo cardiovascular. Perfil lipoproteico, cocientes de riesgo y factores emergentes.....	54
1.1.3.1. Perfil lipoproteico.....	54
1.1.3.2. Lipoproteína (a).....	57
1.1.3.3. LDL oxidada.....	58
1.1.3.4. Cocientes de riesgo lipoproteico y apolipoproteico.....	59
1.1.3.5. Resistencia a la insulina. Homeostasis de la glucosa.	59
1.1.3.6. Homocisteína.	61
1.1.3.7. Arilesterasa.....	62
1.1.3.8. Factor de necrosis tumoral alfa.	63
1.1.3.9. Proteína C reactiva.....	64
1.1.4. Riesgo cardiovascular global. Valoración del riesgo.....	65
1.1.4.1. Tablas de Anderson.	66
1.1.4.2. Tablas de Wilson	66
1.1.4.3. Tablas ATP III.....	66

1.2.	La dieta como factor de riesgo y factor protector cardiovascular.	70
1.2.1.	Energía.....	74
1.2.2.	Ácidos grasos.	74
1.2.2.1.	Ácidos grasos saturados.....	74
1.2.2.2.	Ácidos grasos monoinsaturados.	75
1.2.2.3.	Ácidos grasos poliinsaturados.	76
1.2.2.4.	Ácidos grasos <i>trans</i>	77
1.2.3.	Colesterol.	77
1.2.4.	Hidratos de carbono.....	78
1.2.5.	Proteínas.....	78
1.2.6.	Minerales.....	78
1.2.7.	Vitaminas.	79
1.2.8.	Otros compuestos.	79
1.3.	La importancia de la carne en la dieta.....	80
1.3.1.	Definición y composición de la carne.....	81
1.3.2.	Carne y salud. Epidemiología de enfermedades asociadas.	83
1.3.2.1.	Enfermedad cardiovascular.....	85
1.3.2.2.	Obesidad y diabetes mellitus tipo 2.....	85
1.3.2.3.	Cáncer.	86
1.4.	Alimentos funcionales.	88
1.4.1.	Productos cárnicos funcionales.	91
1.4.1.1.	Grasa y energía.....	94
1.4.1.1.1.	Aceite de oliva.	94
1.4.1.1.2.	Aceite de linaza.	95
1.4.1.1.3.	Aceite de pescado. Mezcla de aceites conteniendo aceites de pescado o ácidos grasos poliinsaturados omega-3.....	95
1.4.2.	Evaluación del efecto funcional. Biomarcadores.	96
1.4.2.1.	Biomarcadores antropométricos.	98
1.4.2.1.1.	Perímetro de cintura.....	100
1.4.2.1.2.	Índice cintura/cadera.....	100
1.4.2.1.3.	Índice de conicidad.....	100
1.4.2.1.4.	Índice masa corporal.	100
1.4.2.1.5.	Peso ideal.....	101

1.4.2.1.6.	Bioimpedancia	101
1.4.2.2.	Valoración nutricional.	102
2.	INTERÉS DEL ESTUDIO, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.	107
2.1.	Interés del estudio	107
2.2.	Hipótesis	108
2.3.	Objetivos	108
3.	MATERIALES Y MÉTODOS.	113
3.1.	Sujetos.....	113
3.2.	Obtención de productos cárnicos.	114
3.3.	Diseño del estudio de intervención.....	116
3.4.	Medidas antropométricas y tensión arterial.	117
3.5.	Evaluación de la dieta.	118
3.6.	Determinaciones bioquímicas.....	120
3.6.1.	Apolipoproteínas A1 y B.	120
3.6.2.	Arilesterasa.	121
3.6.3.	Lipoproteína (a).	122
3.6.4.	Colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y LDL oxidada.....	122
3.6.5.	Proteína C reactiva y factor de necrosis tumoral alfa.....	123
3.6.6.	Homocisteína.....	123
3.6.7.	Glucosa e insulina.....	123
3.6.8.	Índices de evaluación de sensibilidad a la insulina.....	124
3.6.9.	Factores de trombogénesis y coagulación.....	125
3.7.	Cocientes de riesgo cardiovascular.....	125
3.8.	Criterios de segmentación del riesgo cardiovascular.....	126
3.9.	Análisis estadístico.	126
3.10.	Aspectos éticos.	127
4.	RESULTADOS	131
4.1.	Publicación 1.....	131
4.2.	Publicación 2.....	135
4.3.	Publicación 3.....	139
4.4.	Publicación 4.....	143
4.5.	Publicación 5.....	147

4.6.	Publicación 6.....	151
4.7.	Publicación 7.....	155
5.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	161
5.1.	Objetivos prioritarios.	161
5.2.	Objetivos específicos.	163
5.2.1.	Problemática del consumo de carne y derivados cárnicos.	163
5.2.2.	Efectos de los productos cárnicos modificados en la dieta.	165
5.2.3.	Efectos de los productos cárnicos modificados en los marcadores antropométricos.	169
5.2.4.	Efectos de los productos cárnicos en factores emergentes de riesgo cardiovascular.	171
5.2.5.	Efectos de los productos cárnicos en la coagulación y la trombogénesis.	174
5.2.6.	Efectos de los productos cárnicos en la insulino-resistencia.	176
5.3.	Discusión integradora.....	178
6.	RESUMEN Y CONCLUSIONES.	187
7.	SUMMARY AND CONCLUSIONS.....	193
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	199
9.	ANEXOS	233
9.1.	Anexo I.....	233
9.2.	Anexo II.....	235
9.3.	Anexo III.....	237
9.4.	Anexo IV	241
9.5.	Anexo V.....	243

ÍNDICE DE TABLAS

	<u>Página</u>
Tabla 1. Factores de riesgo cardiocascular	39
Tabla 2. Clasificación según el IMC realizada por el Consenso Español para la Evaluación de la Obesidad.	41
Tabla 3. Tabla de Anderson, adaptada del Estudio Framingham.	67
Tabla 4. Tabla de Wilson (1998) (Adaptada del Estudio de Framingham por categorías)	68
Tabla 5. Tabla de ATP III, 2001 (Adaptada del Estudio de Framingham).	69
Tabla 6. Aspectos centrales a considerar para reducir o mantener bajo el riesgo de enfermedad cardiovascular.	72
Tabla 7. Efecto de la energía, macronutrientes y otras sustancias sobre diferentes factores de riesgo cardiovascular.	73
Tabla 8. Ejemplo de composición nutricional por 100 g de carne magra de vacuno y cerdo procedente de EEUU y España.	83
Tabla 9. Definiciones de Alimento Funcional.	89
Tabla 10. Ejemplos de componentes saludables y no saludables a tener en cuenta en el desarrollo de productos cárnicos.	93
Tabla 11. Características metodológicas y biológicas de diversos marcadores relacionados con la ECV. Adaptado de Mensink y cols. (2003).	99
Tabla 12. Valores de referencia según la grasa corporal.	102
Tabla 13. Composición de salchichas y patés por 100 g.	115
Tabla 14. Detalle de los criterios tomados en consideración en el índice de alimentación saludable.	119
Tabla 15. Características y riesgo cardiovascular de los voluntarios (n=18) al inicio del estudio.	161

ÍNDICE DE FIGURAS

	<u>Página</u>
Figura 1. Principales complicaciones clínicas asociadas con la obesidad.	43
Figura 2. Relación de la Obesidad con la resistencia a la insulina y otras alteraciones metabólicas.	44
Figura 3. Mecanismo general de la coagulación sanguínea (hemostasia secundaria).	50
Figura 4. Proceso de la coagulación.	51
Figura 5. Series de ácidos grasos.	52
Figura 6. Interacción trombogénesis y coagulación sanguínea.	53
Figura 7. Principales rutas del metabolismo lipoproteico.	56
Figura 8. Consumo de carne (g/día) en los hogares españoles.	83
Figura 9. Alimentos funcionales. Diseño, comprobación de las propiedades funcionales y declaraciones de salud de los alimentos funcionales.	90
Figura 10. Biomarcadores relevantes en la valoración de los alimentos funcionales.	97
Figura 11: Diagrama de flujo.	113
Figura 12. Diseño del estudio de intervención nutricional.	116
Figura 13. Valores medios de la tasa de cambio (%) del índice de masa corporal (IMC) (a) y de la grasa corporal (b) en hombres y mujeres.	162
Figura 14. Cambio del índice de alimentación saludable.	165
Figura 15. Contribución al total de la energía en la dieta de los productos cárnicos.	167
Figura 16. Número de voluntarios que no cumplen con el 70% de las RDA ...	168
Figura 17. Cambios de algunos marcadores de la dieta por la inclusión de los productos cárnicos RF y n-3RF respecto de los NF.	169
Figura 18. Cambios de algunos parámetros antropométricos en una comparación global por la inclusión de los productos cárnicos RF y n-3RF en la dieta respecto de los NF.	170
Figura 19. Cambios de algunos marcadores antropométricos en los tres periodos de intervención.	170
Figura 20. Cambios de algunos marcadores de riesgo cardiovascular en una comparación global por la inclusión de los productos cárnicos RF y n-3RF en la dieta respecto de los NF y atendiendo a los niveles iniciales de LDLc (< o ≥3,36 mmol/L).	174
Figura 21. Cambios de marcadores de trombogénesis y coagulación en una comparación global por la inclusión de los productos cárnicos RF y n-3RF en la dieta respecto de los NF y atendiendo a los niveles iniciales de LDLc (< o ≥3,36 mmol/L).	176

Figura 22. Cambios en el HOMA-IR y la insulina en una comparación global por la inclusión de los productos cárnicos RF y n-3RF en la dieta respecto de los NF y atendiendo a los niveles iniciales de LDLc ($< o \geq 3,36$ mmol/L).	178
Figura 23. Cambios observados durante el periodo NF y las repercusiones en diferentes marcadores de riesgo cardiovascular.....	180
Figura 24. Cambios globales durante el periodo RF respecto al periodo NF y las repercusiones en diferentes marcadores de riesgo cardiovascular.....	182
Figura 25. Cambios globales durante el periodo n-3RF respecto al periodo NF y las repercusiones en diferentes marcadores de riesgo cardiovascular.....	183

ABREVIATURAS

6-keto PGF_{1α}	6-keto prostaglandia F _{1α}
AE	Arilesterasa
AGL	Ácidos grasos libres
AGM	Ácidos grasos monoinsaturados
AGP	Ácidos grasos poliinsaturados
AGS	Ácidos grasos saturados
ALA	Ácido α-linolénico
apo A1	Apolipoproteína A1
apo B	Apolipoproteína B
CT	Colesterol total
DHA	Ácido docosahexanoico
DM	Diabetes mellitus
DMT1	Diabetes mellitus tipo 1
DMT2	Diabetes mellitus tipo 2
ECV	Enfermedad cardiovascular
EPA	Ácido eicosapentaenoico
FL	Fosfolípidos
HCA_s	Aminas heterocíclicas
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HDL_c	Colesterol transportado por HDL
HOMA	<i>Homeostatic Model Assessment</i>
HOMA-IR	<i>Homeostatic Model Assessment</i> insulino resistencia
HTA	Hipertensión arterial

IAS	Índice de alimentación saludable
IC	Índice de conicidad
ICC	Índice cintura-cadera
IDL	Lipoproteína de densidad intermedia
IMC	Índice de masa corporal
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LDLc	Colesterol transportado por LDL
LDLox	Lipoproteína de baja densidad oxidada
Lp(a)	Lipoproteína (a)
n-3	Omega-3
n-3RF:	Producto cárnico reducido en grasa y enriquecido en AGPn-3
n-6	Omega-6
NF	Producto cárnico normograso
NOCs	N-nitrosocompuestos
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Proteína C reactiva
PCR-us	Proteína C reactiva ultrasensible
PGI₂	Prostaglandina I ₂
PHAs	Hidrocarburos aromáticos policíclicos
PON1	Paraoxonasa
QM	Quilomicrón
QUICKI	<i>Quantitative Insulin Sensitivity Check Index</i>
RDA	Ingestas recomendadas diarias de energía y nutrientes
RF	Producto cárnico reducido en grasa
ROS	Especies reactivas del oxígeno

TG	Triglicéridos
tHcys	Homocisteína
TNFα	Factor de necrosis tumoral α
TTPA	Tiempo de tromboplastina parcial activada
TXA₂	Tromboxano A ₂
TXA₃	Tromboxano A ₃
TXB₂	Tromboxano B ₂
TyG	Índice TyG
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

Come poco y cena más poco, que la salud de todo el
cuerpo se fragua en la oficina del estómago.

MIGUEL DE CERVANTES, *El ingenioso hidalgo don Quijote de la Mancha*.

Prólogo

Ya en el siglo XVII Cervantes ponía en boca de don Quijote unas palabras que reflejaban cómo se era consciente de la importancia de la alimentación en la salud. Nuestra forma de comer condiciona nuestro estado físico y también el emocional. Comer no solo es una necesidad fisiológica de 'mantenimiento', también es una forma de conservar un buen estado de salud previniendo, para un futuro, males mayores.

Sin tener demasiados conocimientos científicos ni fisiológicos, nuestros antepasados ya manifestaban en dichos y refranes la relación entre nutrición y salud:

"Más mató la cena, que curó Avicena"

"Quien come con cordura por su salud procura"

"Hasta que el hambre muere, de su salud no desespere"

"Quien bien come y mejor digiere, solo de viejo se muere"

"Al que bien come y mejor bebe, la muerte no se le atreve"

"De grandes cenas están las sepulturas llenas"

Estos refranes son muestras del saber popular, que plasman cómo desde antiguo ya se sabía de forma empírica la importancia que tiene la alimentación en nuestra salud.

Sin embargo, de unos años a esta parte, esa preocupación por cuidar la alimentación ha tenido un repunte importante. La profusión de datos –favorecida por nuevas formas de comunicación y divulgación– ha provocado que, en ocasiones, el consumidor se confunda, máxime cuando algunas de estas informaciones no son correctas o rigurosas.

Por eso, en el campo de la alimentación los especialistas de la nutrición tienen que asumir un papel decisivo a la hora de investigar y difundir los datos al respecto. El público debe conocer de manos de personal cualificado cuál es la mejor manera de alimentarse saludablemente.

Pero comer, además de una necesidad fisiológica y una manera de mantener un buen estado de salud, también debe ser agradable: *“Todos los alimentos originan sensación placentera cuando son observados y comidos en su momento preciso. Cuando son analizados por su efecto en la salud, bajo el punto de vista de la experiencia pasada, propia o del grupo, el alimento adquiere un simbolismo, una jerarquía hedónica”* (Sánchez-Muniz, 2013).

Un alimento además de saludable debe saber bien. Si el sabor o el placer que nos reporta no es bueno el alimento deja de ser útil; si no es apreciado no se come.

En un intento de combinar estos dos conceptos –salud y placer– mi equipo de investigación ha desarrollado una línea de trabajo (alimentos funcionales) donde la carne –claramente aceptada por la población por su alta palatabilidad– sea mejorada en su perfil lipídico para contrarrestar ciertos inconvenientes de este tipo de alimento, lo cual constituye el cuerpo de doctrina de esta Tesis Doctoral.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Enfermedades cardiovasculares.

Se denominan enfermedades cardiovasculares (ECV) a aquellas que afectan a los vasos sanguíneos y/o al corazón. Dentro de ellas se han definido según la la vigente Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión (CIE-10) tres tipos de ECV asociadas a aterosclerosis

- a) La enfermedad cardíaca coronaria (angina de pecho, infarto agudo de miocardio y complicaciones posteriores y cardiopatía isquémica crónica)
- b) Enfermedad cerebrovascular (infarto cerebral, derrame cerebral, oclusión y estenosis de las arterias precerebrales y arterial cerebrales).
- c) Enfermedad arterial periférica (claudicación intermitente, embolia y trombosis arterial periférica).

Además se han definido otras ECV no necesariamente relacionadas con la aterosclerosis: cardiopatías reumáticas, cardiopatías congénitas, miocardiopatías y las trombosis venosas profundas y las embolias pulmonares.

Por su contexto, esta memoria de Tesis Doctoral se centra en el estudio de factores relacionados con la aterosclerosis, patología asociada a la presencia y desarrollo de ateroma o afectación focal de las capas íntima y media de las arterias de gran y mediano tamaño caracterizado por acúmulo fibrolipídico que puede originar la estenosis parcial o total de la arteria, con reducción del aporte de sangre, oxígeno y nutrientes al tejido que baña causando isquemia (Viles-González y cols., 2004).

1.1.1. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares

Las ECV son la principal causa de muerte en el mundo (OMS, 2014). Se ha relacionado la casuística de tales patologías con la presencia y concurrencia de factores de riesgo. El mejor control de las enfermedades infecciosas en el intervalo entre las dos grandes guerras mundiales, que hasta entonces era la primera causa de muerte, puso de relieve la importancia bajo el punto de vista epidemiológico de las ECV, particularmente en los países desarrollados (Wilson, 1935). Sin embargo a partir de 1980 en muchos países

desarrollados empezó a registrarse un lento y paulatino descenso de la enfermedad coronaria mientras que se daba un efecto opuesto en los países emergentes o en vías de desarrollo. Concretamente en Estados Unidos se encontró una disminución de las tasas de mortalidad coronaria del 50% desde 1980 al 2000; algo similar ocurrió en la zona finlandesa de North Karelia –una de las áreas de mayor mortalidad cardiovascular del mundo– atribuyéndose tal descenso a la implicación de los estamentos en técnicas de prevención y asistencia precoz de los pacientes.

A pesar de los esfuerzos realizados, las ECV siguen siendo la primera causa de muerte a nivel mundial, seguidas de cerca por las enfermedades neoplásicas (OMS, 2014). Así en el año 2012 17,5 millones de personas murieron por ECV. De estas, 7,4 millones se relacionaron con cardiopatía coronaria y 6,7 con enfermedades cerebrovasculares (OMS, 2014). En Europa, más del 50% de la mortalidad anual es debida a ECV, registrándose en España 107.134 muertes por este tipo de enfermedad. La Comunidad de Madrid mantiene una tasa de mortalidad de ECV de 187,1 fallecimientos por 100.000 habitantes, una cifra por debajo de la media nacional que es de 276,6 defunciones. La reducción en la mortalidad por estas patologías es la principal causa del aumento de la esperanza de vida en la población madrileña en los últimos años y que se sitúa, con 84,2 años, en la más alta de España (Comunidad de Madrid, 2016).

1.1.2. Factores de Riesgo Cardiovascular

Con la finalidad de conocer las diferentes causas de las ECV, el Servicio de Salud Pública de EEUU de América, puso en marcha en 1948 el ‘Framingham Heart Study’ (Oppenheimer, 2005). Ese estudio definió una serie de factores primarios implicados en el inicio y desarrollo de las ECV. Posteriormente, en este estudio epidemiológico, a la cohorte original se han incorporado los hijos y nietos de los participantes, circunstancia que ha permitido adquirir un conocimiento mucho más detallado de la existencia de factores que ampliaban el riesgo de ECV, más allá de los tres factores primarios: colesterol, tabaquismo e hipertensión.

La puesta en marcha de estudios de intervención ha demostrado de forma inequívoca que actuando de forma positiva sobre estos factores y otros emergentes se producía netamente una reducción de la mortalidad y morbilidad asociada con las ECV.

El Estudio Framingham (Dawber y cols., 1951) fue precisamente el que gestó el término “factor de riesgo” para definir de manera objetiva y cuantitativa variables relacionadas causalmente y de forma independiente con el desarrollo de ECV.

Se define como factor de riesgo aquella característica o manifestación mensurable que tiene relación directa con el aumento de la frecuencia de una enfermedad y constituye un factor predictivo y significativo del riesgo de presentar tal enfermedad (Wald y cols., 1999). En términos estadísticos, factor de riesgo es aquella manifestación que eleva de forma independiente la probabilidad de sufrir una enfermedad específica.

Respecto a las ECV, los factores de riesgo favorecen el origen y progresión de la aterosclerosis. Se han descrito más de 200 factores de riesgo cardiovascular. Dentro de ellos se consideran factores no modificables y modificables. Entre los no modificables deben reseñarse la edad, el sexo, los antecedentes familiares y el estatus social. Entre los modificables destacan el consumo de tabaco, la hipertensión, el estrés, la dislipemia, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) (**Tabla 1**).

Tabla 1. Factores de riesgo cardiocascular

MODIFICABLES	NO MODIFICABLES
Tabaco	Factores genéticos
Hipertensión arterial	Edad
Aumento de colesterol LDL	Sexo masculino
Disminución de colesterol HDL	Postmenopausia
Obesidad	Menopausia prematura
Sedentarismo	Menopausia quirúrgica
Síndrome de dependencia del alcohol	Historia general de enfermedad coronaria
Resistencia a la insulina	Diabetes mellitus tipo 1
Aumento de fibrinógeno	
Aumento del inhibidor del activador de plasminógeno	
Lipoproteína (a)	
Aumento de homocisteína	

Adaptado de Mataix, 2005

Algunos factores de riesgo pueden modificarse ya que dependen de los hábitos de vida del individuo; si éste deja de consumir productos perjudiciales, como el tabaco y alcohol, el riesgo disminuye considerablemente. Hay otros factores importantes para

evitar un riesgo intermedio, como llevar una dieta saludable y practicar ejercicio físico. Se calcula que el 80% de las cardiopatías y enfermedades cerebrovasculares se deben a factores de riesgo que pueden modificarse (OMS, 2011d).

Los pacientes normalmente presentan concurrencia de diferentes factores de riesgo cardiovascular con un efecto acumulativo y sinérgico (Yusuf y cols., 2004), de ahí la necesidad de una valoración lo más completa posible del paciente (Wald y cols., 1999), tanto bajo el punto de vista de hábitos de vida, de antropometría y de bioquímica, a fin de detectar de forma precoz personas en riesgo mediante el uso de técnicas sencillas y que permitan la puesta en marcha de medidas correctoras eficaces y precisas.

Dadas las características de esta memoria de Tesis Doctoral, trataremos a continuación de forma más detallada algunos factores de riesgo cardiovascular modificables de especial implicación en el desarrollo y planteamiento de este trabajo.

1.1.2.1. Obesidad.

La obesidad es una enfermedad en la que confluyen múltiples factores de tipo genético, hormonal, metabólico, social y cultural. Estos factores interactúan y pueden originar un desequilibrio en el balance entre la ingesta y el gasto energético que no responde a ajustes corporales y desencadena a largo plazo una ganancia significativa de la masa grasa y del peso (Sánchez-Muniz, 2016).

La obesidad es considerada una enfermedad metabólica crónica que supone un incremento marcado de la morbi-mortalidad por ECV, con la consiguiente carga sanitaria y social que conlleva. Su creciente prevalencia, constituye un problema muy grave de salud pública (Sánchez-Muniz, 2016; Ogden y cols., 2013; Serrano-Ríos, 2011). De hecho la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera la obesidad como la pandemia del siglo XXI. Según The Clinic (2015) uno de cada diez individuos del planeta tiene obesidad, habiéndose registrado incrementos según Finucane y cols. (2011) en prácticamente 200 de los países estudiados, siendo destacable que en algunas zonas del globo en la tres últimas décadas se han producido incrementos de media en la población de 10 o más kg (Sánchez-Muniz, 2016).

Hace bastantes años el sobrepeso y la obesidad –especialmente la infantil– tenían lugar principalmente en países desarrollados, pero actualmente se está produciendo un

aumento importante en los países en vías de desarrollo (Sánchez-Muniz, 2016). Estos países, por lo tanto, afrontan una doble carga de morbilidad, pues a la lucha contra las enfermedades infecciosas y la desnutrición deben añadir el problema de la obesidad (Finucane y cols., 2011). Aunque pueda parecer contradictorio, obesidad y desnutrición conviven en una misma sociedad, especialmente en el ámbito urbano. El menor coste y la mayor accesibilidad a alimentos ricos en energía, grasas y azúcares tienen mucho que ver en esta casuística (OMS, 2011a).

La acumulación excesiva de grasa implica un aumento del tejido adiposo de reserva que se traduce en un aumento del peso corporal. Si este peso se encuentra por encima del correspondiente a su edad, talla y constitución física, puede perjudicar seriamente la salud hasta poner en peligro la vida.

El índice de masa corporal (IMC) se utiliza como patrón de referencia para definir la obesidad. Se calcula al dividir el peso en kg por la talla en metros al cuadrado. El resultado de este cálculo permite clasificar los distintos grados de sobrepeso y obesidad. Un IMC superior a 30 kg/m² se considera obesidad (**Tabla 2**). Si atendemos al IMC, los adultos con valores entre 22-25 kg/m² presentan una tasa de mortalidad menor que las que tienen valores superiores, esta mortalidad se incrementa un 30% por cada 5 kg/m² de aumento en el IMC (Hennekens y Andreotti, 2013).

Tabla 2. Clasificación según el IMC realizada por el Consenso Español para la Evaluación de la Obesidad.

Valores límites del IMC	
Peso insuficiente	<18,5
Normopeso	18,5 – 24,9
Sobrepeso grado I	25 – 26,9
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27 – 29,9
Obesidad de tipo I	30 – 34,9
Obesidad de tipo II	35 – 39,9
Obesidad de tipo III (mórbida)	40 – 40,9
Obesidad de tipo IV (extrema)	> 50

Fuente: SEEDO, 2000.

Al medir la cantidad o porcentaje de grasa corporal, ya sea por pesada bajo el agua, pliegues cutáneos, tomografía computerizada, resonancia magnética o bioimpedancia, se define la obesidad a partir del 20% de grasa corporal para los varones y del 30% para las mujeres (Rodríguez-Rodríguez y cols., 2011).

Es importante, además, la localización del exceso de grasa ya que permite diferenciar entre diferentes tipo de obesidad y su riesgo cardiovascular (Sánchez-Muniz, 2016). Por ello, el perímetro abdominal o perímetro de cintura es un dato útil para clasificar la relación entre obesidad y riesgo cardiovascular. El riesgo cardiovascular sería bajo para un perímetro de cintura menor de 94 ó 80 cm para varones o mujeres europeos respectivamente, intermedio para perímetro de cintura entre 94 y 102 cm en varones y entre 80 y 88 para mujeres, mientras que sería elevado para un perímetro abdominal ≥ 102 y ≥ 88 cm según la NCEP ATP-III (Sánchez-Muniz, 2016).

Así, en la obesidad abdominal, androide o central, la grasa excedente está en mucha mayor medida relacionada con diferentes tipos de patologías, y en particular con el riesgo cardiovascular, que la grasa de localización ginoide o inferior, ubicada preferentemente en glúteos y muslos (Carmienke y cols., 2013). Estas diferencias se deben a la diferente actividad metabólica de los adipocitos de ambas localizaciones y al acceso directo al hígado que tienen los ácidos grasos liberados por el tejido adiposo de localización central, modificando la utilización de glucosa y la sensibilidad a la insulina (Sánchez-Muniz, 2016; García-Quismondo, 2015). De hecho, el sobrepeso y la obesidad influyen negativamente sobre la resistencia a la insulina y por tanto en la lipemia y presión arterial (Rahmouni y cols., 2005; Ageno y cols., 2008; Greenhill, 2016; Boden y cols., 2015).

Entre estos tipos de patologías relacionadas con la obesidad se encuentran la DMT2, las dislipemias, hipertensión arterial, hiperuricemia, accidentes cerebrovasculares, reflujo gastroesofágico, hígado graso, apnea del sueño, varices, artrosis, algunos tipos de cáncer y otras más (Finelli y cols., 2014; Jebb, 2004). A este respecto debe reseñarse que muchos factores de riesgo cardiovascular también lo son para otras patologías como las enfermedades neurodegenerativas e incluso diferentes tipos de neoplasias (Sánchez-Muniz, 2016; Jebb, 2004).

El riesgo de padecer enfermedad coronaria, accidente isquémico cerebrovascular, DMT2 y algunos cánceres (mama, colon y próstata entre otros), aumenta con el IMC (Figura 1).

Los riesgos de la enfermedad coronaria, de accidentes cerebrovasculares y DMT2 se incrementan de manera proporcional al IMC (Berrington de Gonzalez y cols., 2010; Yusuf y cols., 2005; Mørkedal y cols., 2011; Haslam y James, 2005). Así el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria se incrementa 3,6% por cada aumento de 1 unidad de IMC (Yusuf y cols., 2005).

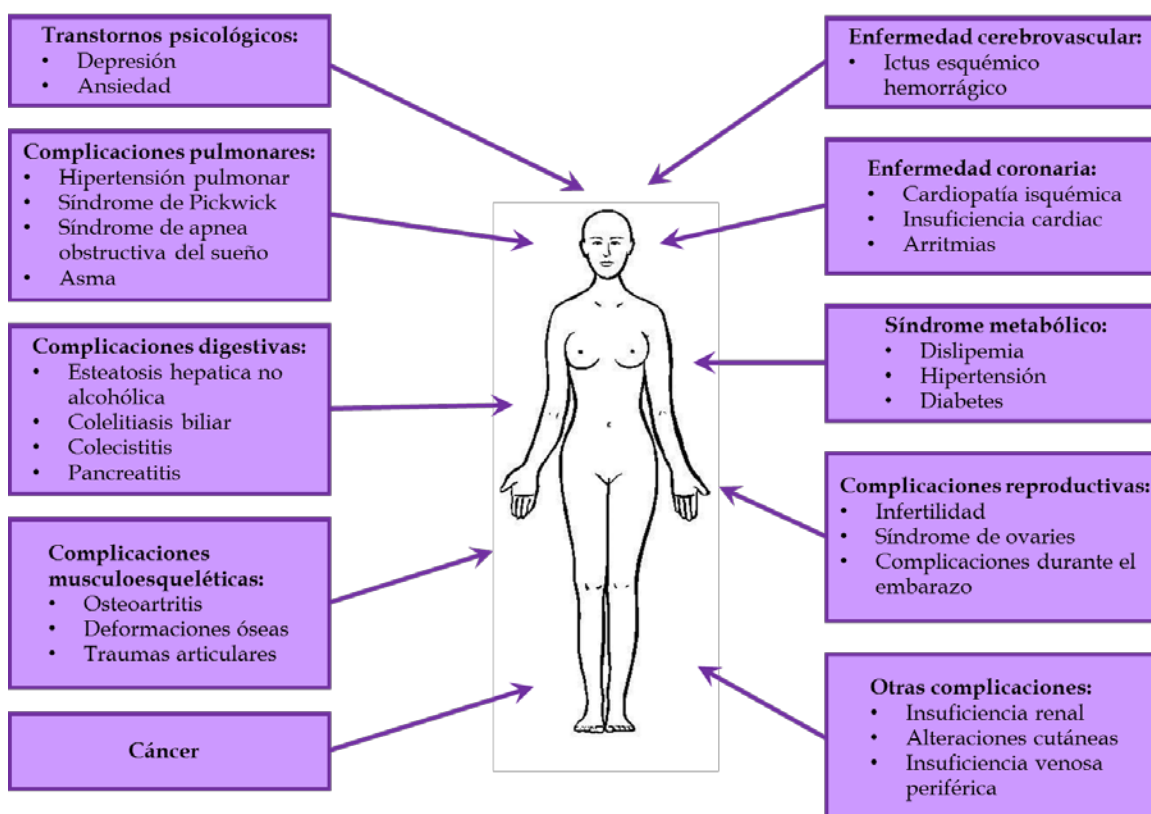


Figura 1. Principales complicaciones clínicas asociadas con la obesidad. Modificado de Jebb (2004).

En la **figura 2** se presenta un esquema de los mecanismos por los que la obesidad, íntimamente relacionada con la resistencia a la insulina, eleva el riesgo cardiovascular incidiendo sobre el perfil lipídico, la presión arterial, el estado inflamatorio, y protrombótico, originando DMT2 (García-Quismondo, 2016).

La obesidad también se considera un estado de inflamación crónica leve, donde hay una elevada producción de citoquinas y adipocinas proinflamatorias que alteran el metabolismo permanentemente (**Figura 2**). Las concentraciones de mediadores inmunológicos como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) suelen estar elevadas en individuos con obesidad (Sánchez-Muniz, 2016).

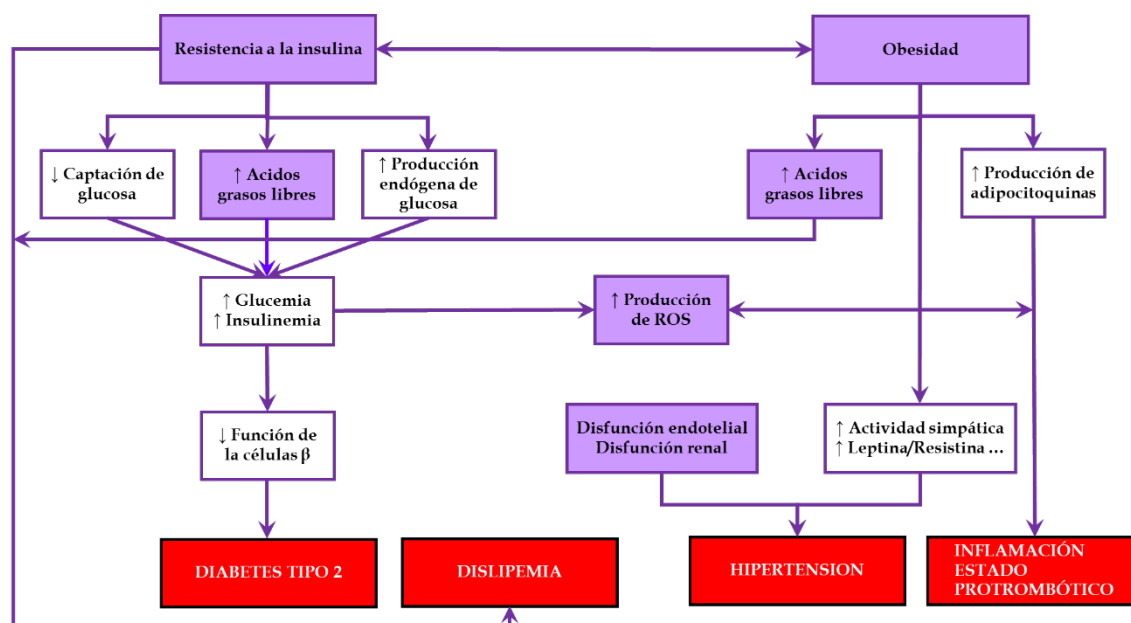


Figura 2. Relación de la Obesidad con la resistencia a la insulina y otras alteraciones metabólicas. Adaptado de Garcia-Quismondo (2016).

A nivel mundial, las causas que son atribuibles al sobrepeso y la obesidad ascienden hasta el 44% en el desarrollo de la diabetes, al 23% en las enfermedades cerebrovasculares y entre el 7-41% en determinados cánceres (OMS, 2009).

Es complejo analizar todos los factores que influyen en la obesidad y que la provocan, pero fundamentalmente la causa es un desequilibrio energético entre las calorías consumidas y las gastadas, aspecto que se tratará más adelante en el apartado 1.4.2.2.

1.1.2.2. Dislipemias.

El exceso de lípidos en sangre, especialmente colesterol, se asocia de forma muy significativa con diferentes patologías, preferentemente las ECV. Ya el 'Framingham Heart study' (Campos y cols., 1992; Castelli y cols., 1986; Seman y cols., 1999; Bhalodkar

y cols., 2005) evidenció tal relación, sobre todo en lo referente a los niveles de colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad [colesterol LDL (LDLc)]. A nivel mundial un tercio de la cardiopatía isquémica es atribuible a hipercolesterolemia con una pérdida de años de vida ajustados por discapacidad de 29,7 millones.

En la actualidad se considera que la concentración de colesterol plasmático debe ser menor a 200 mg/dL o 5,2 mmol/L (NCEP, 2001). La prevalencia de colesterol elevado (≥ 240 mg/dL o $\geq 6,2$ mmol/L) entre los adultos es elevada, del orden de 10% (Hong y cols., 2008).

Al ser el colesterol total (CT) y el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) factores de riesgo cardiovascular se han realizado varios estudios de intervención en los que se promueve su reducción a través de la dieta o empleando fármacos (Sinderman y cols., 2012; Kritharides y col., 2015). Estos estudios demostraron que la disminución de los niveles de CT y LDLc redujo proporcionalmente el riesgo de ECV. El grupo 'Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) diseñó un metaanálisis con un número significativo de ensayos con fármacos del grupo de las estatinas (Simes, 1995), en él se demostró contundentemente que reducir 38 mg/dL (1 mmol/L) el LDLc de forma sostenida descende un 22% los accidentes cardiovasculares y un 20% la mortalidad cardiovascular en el grupo poblacional estudiado (Simes, 1995).

Por otra parte, el descenso del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (HDL) se asocia a un incremento en el riesgo de ECV, mientras que niveles altos de este colesterol HDL (HDLc) disminuyen la probabilidad de padecer ECV (Heinecke, 2011; Nofer, 2012). Los datos del estudio Framingham demostraron que un aumento de 1 mg/dL (0,026 mmol/L) de HDLc disminuye la probabilidad de un accidente coronario un 2% en los hombres y un 3% en las mujeres (Gordon y cols., 1989). Según las tablas europeas 'Systematic Coronary Risk Evaluation' (SCORE), el riesgo de padecer un accidente coronario se duplica si los niveles de HDLc pasan de 70 mg/dL (1,81 mmol/L) a 30 mg/dL (0,78 mmol/L) (Descamps y cols., 2012). No obstante, y a pesar de estas conclusiones, los intentos de elevar los niveles de HDLc no se han traducido en una disminución notable de accidentes cardiovasculares (Sahebkar y cols., 2016).

Algo parecido ocurre con los triglicéridos (TG) en cuanto a considerarlos como un factor de riesgo aislado (Budoff, 2016). Aunque hay algunas evidencias no se ha

conseguido reproducir resultados similares a los del LDLc (Nordestgaard y Varbo, 2014).

Otra lipoproteína a tener en cuenta es la lipoproteína (a) [Lp (a)], aunque su función no se conoce totalmente, tiene la peculiaridad de mantener su concentración estable a lo largo de la vida (Boffa y Koschinsky, 2016). En estudios previos se ha demostrado que niveles superiores a 60 mg/dL están asociados a un incremento del número de accidentes coronarios (Genser y cols., 2011). Por el momento no es seguro afirmar que un descenso de los niveles de Lp (a) se traduce en un menor riesgo cardiovascular ya que ese posible beneficio podría también atribuirse al descenso del LDLc (Tsimikas, 2016; Peng y cols., 2016). Existen muchos factores que influyen en la elevación anormal de estos niveles: la edad –el LDLc aumenta especialmente en las mujeres postmenopáusicas (Carmena, 2010)–, antecedentes familiares, la dieta, consumo de alcohol y tabaco, sedentarismo, etc.

Aunque en muchos casos las hiperlipidemias son asintomáticas y se deben a un desequilibrio en la dieta –ingestas elevadas de grasa saturada y/o hidratos de carbono refinados–, y presencia o concurrencia de hábitos tóxicos –tabaquismo, sedentarismo, consumo excesivo de alcohol–, hay que tener muy presente que las características genéticas y los efectos epigenéticos tienen una gran importancia regulando y modulando los niveles de lípidos y lipoproteínas, (Ordovás, 2010; Nus y cols., 2008; Corella y Ordovás, 2016).

1.1.2.3. Diabetes mellitus tipo 2.

La diabetes mellitus (DM) se caracteriza por una hiperglucemia crónica acompañada de anomalías en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas como consecuencia de defectos en la secreción y/o acción de la insulina.

Hasta la fecha se han definido cuatro tipos de DM, siendo las más habituales la tipo 1 y la 2 (DMT1 y DMT2, respectivamente).

DMT1: se debe a una destrucción de las células β (células pancreáticas que producen insulina), lo que se traduce en un estado de deficiencia absoluta de insulina.

DMT2: se produce por un progresivo déficit secretor de insulina como consecuencia de una previa resistencia a la insulina.

Según la OMS hay en el mundo más de 346 millones de personas que padecen diabetes, de las cuales el 90% es DMT2 (OMS, 2011e). Esta organización prevé que las muertes por esta enfermedad se dupliquen en el 2030, habiéndose señalado que para esa fecha estarán afectadas más de 439 millones de adultos (Shaw y cols., 2010).

La afectación principal de la diabetes atañe al endotelio vascular, tanto a nivel macro como microangiopático (Mather y cols., 2001; Tousoulis y cols., 2013). En 1998, el 'United Kingdom Prospective Diabetes Study' (UKPDS) demostró que el control de la glucemia y de los factores de riesgo cardiovascular disminuía las complicaciones macro y microangiopáticas y el riesgo de mortalidad (King y cols., 1999). En este estudio se demostró a su vez la importancia del tratamiento precoz y eficaz de la diabetes (Gore y McGuire, 2009), teniendo especial relevancia el control de la hipercolesterolemia, hipertensión e hiperglucemia. Resultados similares se obtuvieron en el estudio STENO (Gaede y cols., 1999), donde se observó que después de 5 años la mortalidad absoluta se reducía un 20% cuando se llevaba a cabo un control estricto de la glucemia y de factores de riesgo cardiovascular (Gaede y cols., 2008). El estudio 'Atherosclerosis Risk in Communities' (ARIC) realizado durante 9 años en casi 14.000 americanos concluyó que en enfermos diabéticos la enfermedad coronaria previa incrementaba el riesgo de accidentes coronarios y de mortalidad cardiovascular (Lee y cols., 2004). El estudio 'Health Professionals Follow-up Study' llegó a unas conclusiones similares al ARIC, pero además tuvo en cuenta la duración de la diabetes, encontrando que cuanto mayor era la evolución de la diabetes el riesgo de fallecer por una enfermedad coronaria se incrementaba mucho más (Cho y cols., 2002). Un estudio muy parecido mostró que la mortalidad era similar en pacientes diabéticos y pacientes con una cardiopatía isquémica previa (Lotufo y cols., 2001). Un estudio realizado en mujeres enfermeras diabéticas arrojó resultados similares (Hu y cols., 2001). Otro estudio de seguimiento prolongado, el 'Renfrew and Paisley Survey', demostró que el riesgo de morir por un accidente coronario era mayor en mujeres diabéticas que en individuos con un infarto de miocardio previo (Whiteley y cols., 2005).

Teniendo en cuenta todos estos estudios se podría resumir que el riesgo cardiovascular es casi igual, o ligeramente mayor, en mujeres diabéticas que en mujeres

con un accidente coronario previo y que en los primeros años de la diabetes y en los hombres, este riesgo es menor, aumentando paulatinamente con los años. En cualquier caso, tanto en mujeres como en hombres diabéticos el riesgo cardiovascular está aumentado y es la principal causa de muerte. Por ello es muy importante una detección temprana de la diabetes para así controlar la enfermedad desde sus inicios mediante una dieta adecuada combinada con la práctica de ejercicio y tratamiento farmacológico. Si se siguen estas pautas la esperanza de vida de esta población se ve mejorada sensiblemente (OMS, 2014).

1.1.2.4. Hipertensión.

La hipertensión arterial (HTA) es un importante factor de riesgo de enfermedad coronaria y/o cerebrovascular (Mancia y cols., 2013). Durante años la HTA se consideró como una consecuencia de la rigidez arterial progresiva que se da con el envejecimiento (Smirk y cols., 1959), pero la realidad muestra que la HTA causa 7,5 millones de muertes al año en todo el mundo (OMS, 2014). El estudio Framingham, en 1980, valoró la morbimortalidad por ECV entre los hipertensos y se encontró que la tasa de mortalidad de los individuos tratados durante 20 años descendió un 60% respecto de los no tratados, sobre todo cuando se trataba de la presión arterial sistólica (Kannel y cols., 1980).

Un metaanálisis realizado en 1994 demostró que el tratamiento contra la HTA disminuye un 14% la frecuencia de enfermedad coronaria y que una bajada de 5-6 mmHg en la presión arterial sistólica va acompañada de un descenso del 20-25% de la frecuencia de cardiopatía isquémica (Collins y MacMahon, 1994).

Ante estos resultados las Sociedades Europeas de Cardiología y de Hipertensión (ESH/ESC) han ido planteando diferentes objetivos de control; en 2007 recomendaban una presión arterial inferior a 140/90 mmHg para individuos sanos y en el caso de pacientes diabéticos o con riesgo cardiovascular elevado una presión arterial menor de 130/80 mmHg (Mancia y cols., 2007). Pero en posteriores actualizaciones estas sociedades recomiendan un objetivo común para toda la población que consiste en mantener la presión arterial por debajo de 140/90 mmHg (Mancia y cols., 2009).

El estudio 'ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Trial' (ONTARGET) realizado en casi 10.000 individuos entre los que un 37,5% eran

diabéticos, observó una disminución de los accidentes cardiovasculares si la presión arterial también disminuía pero hasta 115 mmHg de presión arterial sistólica, observándose que valores demasiado bajos de la presión arterial diastólica incrementaban el riesgo de sufrir cardiopatía isquémica. De estos resultados se concluye que en pacientes de alto riesgo y con valores de presión arterial sistólica entre 130 y 142 mmHg, un descenso de esta presión va acompañado de una disminución de los accidentes cerebrovasculares, pero valores inferiores a 130 mmHg de la presión arterial sistólica pueden incrementar el número de accidentes coronarios (Redon y cols., 2012). De todo esto se puede deducir que una reducción excesiva de la presión arterial no es aconsejable según qué casos.

Sin embargo, en 2015 los resultados del estudio 'Systolic Blood Pressure Intervention Trial' (SPRINT) pusieron de manifiesto que, en una población con un alto riesgo cardiovascular, conseguir mantener la tensión arterial sistólica por debajo de 120 mmHg, mediante un tratamiento intensivo de la HTA, reducía el número de accidentes cardiovasculares respecto a un grupo control con valores de 140 mmHg. Esto pondría en entredicho los resultados de los estudios anteriores; dado que el estudio SPRINT se detuvo prematuramente y que los individuos sometidos a este tratamiento intensivo de la HTA sufrieron efectos adversos graves (Wright y cols., 2015) también hay que tomar estas conclusiones con ciertas reservas.

A pesar de estas discrepancias hay unanimidad a la hora de reconocer que el diagnóstico precoz de la HTA y su control es beneficioso para la salud (Mancia y cols., 2013). La prevalencia de la HTA en España es del 35%, llegando a ser del 65% en la población de más de 60 años (Danaei y cols., 2011). Pero lo más preocupante es que más del 40% de los hipertensos desconocen su problema y dentro de los que sí saben que son hipertensos más del 50% no controlan sus niveles de tensión arterial (Banegas y cols., 2012).

Por último, cabría añadir que hábitos de vida saludable ayudan sustancialmente a controlar este factor de riesgo. Por ejemplo, una reducción de 3 gramos diarios de la ingesta de sal disminuye entre 44.000 y 92.000 el número de muertes por cualquier causa (Bibbins-Domingo y cols., 2010).

1.1.2.5. Hemostasia. Trombogénesis y coagulación sanguínea.

La hemostasia se define como el conjunto de mecanismos fisiológicos que dispone el organismo para combatir una hemorragia. Los vasos sanguíneos, las plaquetas, las proteínas de la coagulación y el sistema de fibrinólisis, interaccionan entre sí para que se dé la formación y lisis de coágulos, que se cierren las heridas en el tejido conjuntivo y que la sangre fluya con normalidad por los vasos sanguíneos. El organismo se encuentra en equilibrio hemostático cuando existe una armonía entre situaciones de hemorragia y trombosis.

Se habla de hemostasia primaria y secundaria, sin embargo esta clasificación es solamente didáctica, ya que ambos procesos se activan de forma simultánea, al igual que ocurre con el fenómeno de la fibrinólisis, que descompone el coágulo y reestablece la fluidez habitual de la sangre dentro de los vasos. Los fenómenos hemorrágicos o trombóticos ocurrirán cuando la hemostasia es excesiva, para el primer caso, o la fibrinólisis es deficiente para el segundo.

El mecanismo de la coagulación puede dividirse en tres etapas (**Figura 3**).

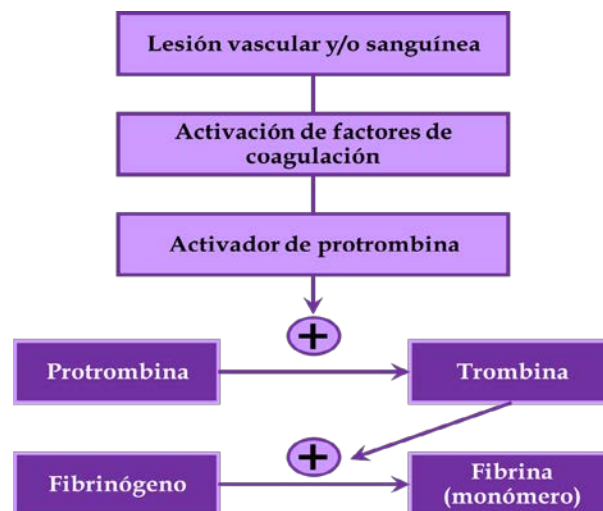


Figura 3. Mecanismo general de la coagulación sanguínea (hemostasia secundaria). Adaptado de Pérez-Jiménez y cols., 2001.

La primera etapa de la coagulación corresponde a la respuesta de la sangre ante una rotura o lesión de un vaso. En ella se dan una serie de reacciones químicas en cascada en las que intervienen los factores de coagulación. Estos factores generan el activador de la protrombina que es un complejo de sustancias activadas (Pérez-Jiménez y cols., 2001).

En la segunda etapa se da la conversión de la protrombina en trombina. La trombina cataliza el paso de fibrinógeno a fibrina y esta acaba formando una red que atrapa plaquetas, otras células sanguíneas y plasma para formar un coágulo. La formación del activador de protrombina puede realizarse a través de dos vías: intrínseca y extrínseca (**Figura 4**).

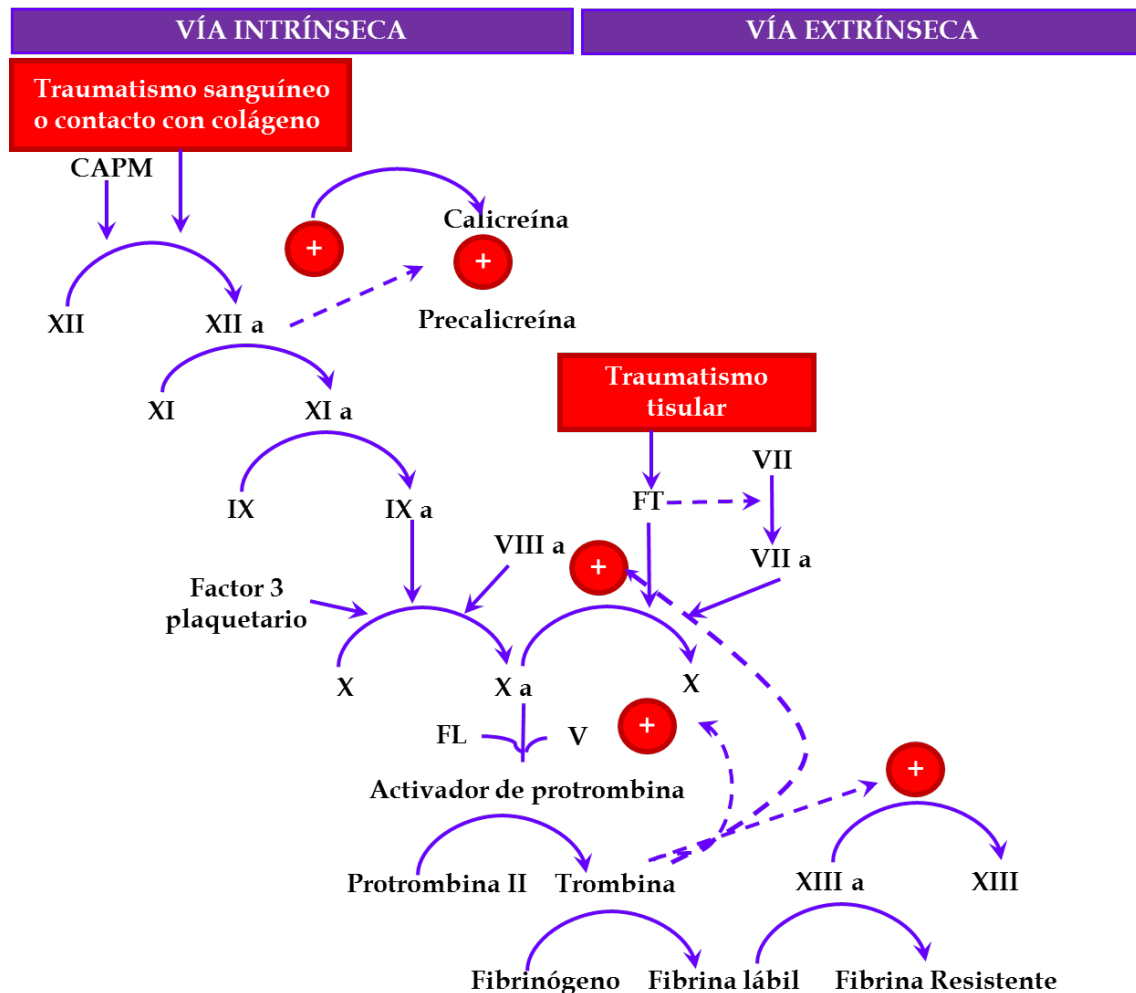


Figura 4. Proceso de la coagulación. Adaptada de Pérez-Jiménez y cols., 2001. La letra "a" indica que el factor es activo.

La vía intrínseca se inicia con un traumatismo a la sangre o por contacto de la sangre con células endoteliales dañadas; se produce en cuestión de segundos. La vía extrínseca se inicia con un traumatismo de la pared vascular y de los tejidos adyacentes; tarda varios minutos en producirse. En la **figura 4** se muestran los distintos factores de coagulación y sus relaciones.

Un 80% o más de los accidentes cardiovasculares relacionados con la aterosclerosis llevan añadidos la rotura de placas inestables con trombosis y coagulación añadida (Canales y cols., 2010), factores que agravan de forma terminante el accidente cardiovascular y las probabilidades de mortalidad y morbilidad.

1.1.2.5.1. Tromboxanos y prostaciclina.

Los tromboxanos son factores activadores de las plaquetas para que estas se unan y den lugar al tapón hemostático (Varga-Szabo y cols., 2008). El tromboxano A₂ (TXA₂) se forma a partir del ácido araquidónico, actúa amplificando la adhesión plaquetaria. Se ha señalado que el TXA₂ es un ionóforo del ión calcio, el cual facilita la entrada de calcio al citoplasma de la plaqueta, permitiendo la unión de proteínas relacionadas con el desplazamiento de vesículas con liberación de ADP y otros factores (Derian y cols., 2003). La prostaciclina es la responsable de inhibir la actividad procoagulante del TXA₂, regulando por tanto la trombogénesis.

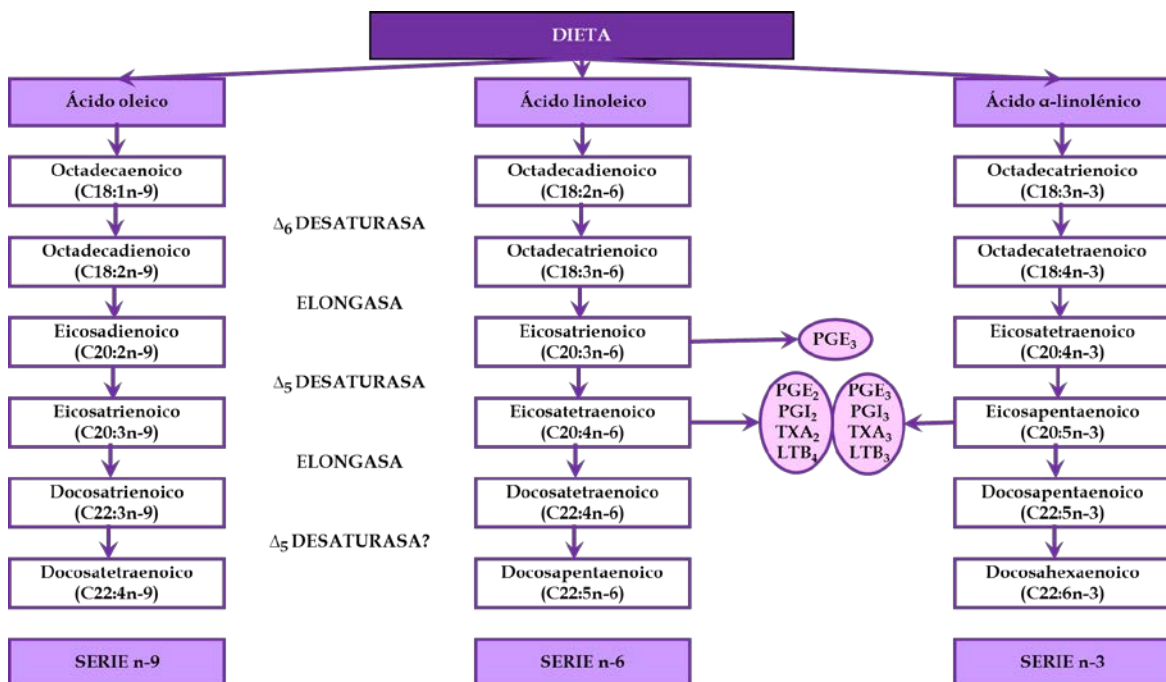


Figura 5. Series de ácidos grasos. Adaptada de Pérez-Jiménez y cols., 2001.

Los ácidos grasos saturados pueden promover la trombogénesis (Kwon y cols., 1991) incrementando la producción de TXA₂, mientras que el ácido linolénico y de cadena muy larga, el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA)

disminuyen la producción arterial de trombos y la síntesis de los eicosanoides serie-2 (por ejemplo TXA₂) (Hornstra, 1989a; Hornstra, 1989b).

Una dieta rica en ácidos grasos omega-3 (n-3) u omega-6 (n-6) influirá a la hora de utilizarse una vía metabólica diferente que lleve a la producción de TXA₂ o de tromboxano A₃ (TXA₃). (**Figura 5**). Los eicosanoides desempeñan un papel clave en la fisiología del organismo, en patologías como el asma, hipertensión, cáncer y aterosclerosis.

1.1.2.5.2. Otros factores de coagulación

El fibrinógeno es una proteína plasmática que da lugar a la fibrina mediante la acción de la trombina. Puede aumentar en determinados procesos, de forma que los estados protrombóticos y proinflamatorios pueden estar metabólicamente interconectados (Grundy y cols., 2004). El fibrinógeno actúa como un reactante de fase aguda de la estimulación de la migración de células del músculo liso y la proliferación y la modulación de la agregación plaquetaria y la viscosidad de la sangre (Yan y cols., 2010; Koenig, 2003).

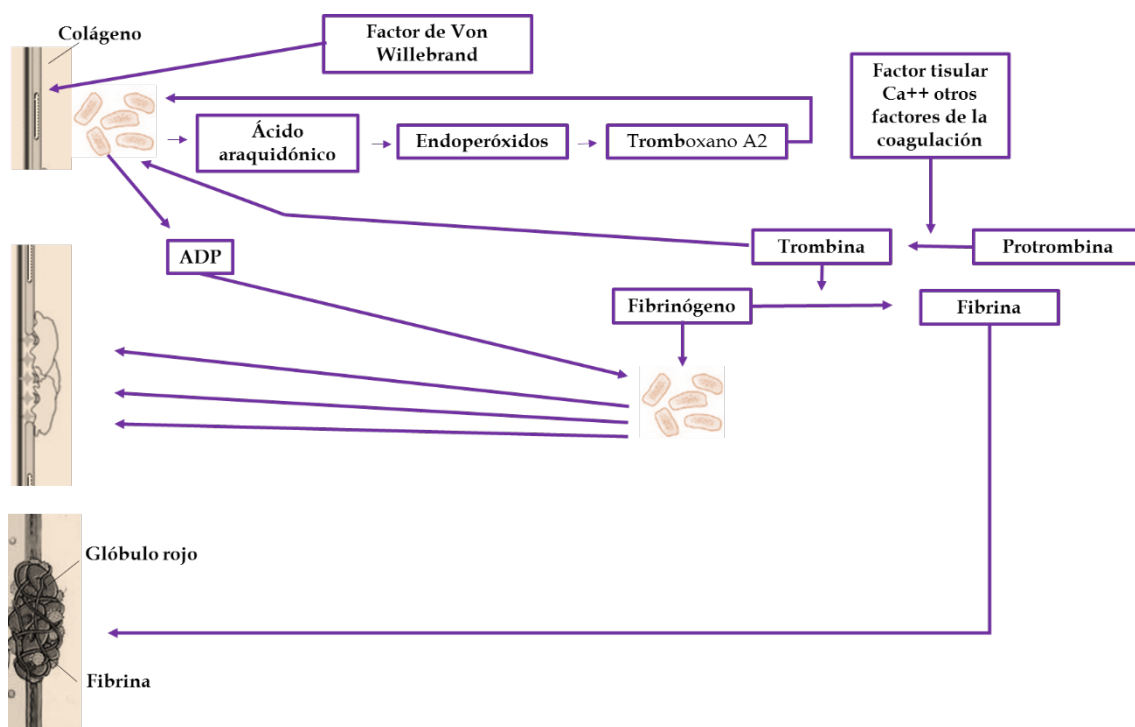


Figura 6. Interacción trombogénesis y coagulación sanguínea.

Los fosfolípidos de las plaquetas y otros compuestos están implicados en la trombogénesis y en la coagulación de la sangre (Gruber, 2014; Caen y cols., 1970; Montoro-García y cols., 2014). Tanto la vía intrínseca como la extrínseca de la coagulación sanguínea originan y activan el factor X de coagulación (Caen y cols., 1970; Montoro-García y cols., 2014) que a su vez, está implicado junto con el fibrinógeno y otros factores (por ejemplo, la fibrina, la trombina, factor XIII) en la formación del trombo rojo (Caen y cols., 1970; Montoro-García y cols., 2014). Además, la composición de ácidos grasos de la dieta está relacionada con la trombosis y aterosclerosis (Lefevre y cols., 2004; Kwon y cols., 1991).

La coagulación sanguínea y la trombogénesis están directamente relacionadas con los procesos ateroscleróticos y con los accidentes isquémicos que acaban en ECV (Gruber, 2014; Montilla y cols., 2014). Esta interacción se observa de forma esquemática en la **figura 6**.

1.1.3. Otros factores de riesgo cardiovascular. Perfil lipoproteico, cocientes de riesgo y factores emergentes.

1.1.3.1. Perfil lipoproteico.

Los lípidos en sangre circulan unidos a proteínas específicas (apolipoproteínas o apos), ya que son poco solubles en agua. Forman con estas proteínas agregados llamados lipoproteínas. La estructura habitual presenta en su parte periférica los componentes más polares como los fosfolípidos (FL), el colesterol libre y las apos; en la parte central se encuentran los triglicéridos y el colesterol esterificado por diferentes ácidos grasos (Gil Hernández, 2010).

Las lipoproteínas se clasifican por su densidad de flotación en:

- Quilomicrones (QM): densidad < 0,95 g/mL
- Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL): densidad 0,95-1,006 g/mL
- Lipoproteínas de baja densidad (LDL): densidad 1,006-1,063
- Lipoproteínas de alta densidad (HDL): 1,063-1,21 g/mL

Hay otras lipoproteínas como las lipoproteínas (a) [Lp(a)] con una densidad intermedia entre las LDL y las HDL (1,050-1,150 g/mL).

Los QM (**Figura 7**) vehiculizan los lípidos procedentes de los alimentos, transportan los ácidos grasos a los tejidos donde serán utilizados o almacenados. Se sintetizan en el intestino a partir de los triglicéridos, fosfolípidos y colesterol libre y esterificado de la dieta. Cuando se hidrolizan en el lumen intestinal los ácidos grasos, los monoglicéridos, los lisofosfolípidos y el colesterol de la dieta se reutilizan en la mucosa intestinal formando triglicéridos, colesterol esterificado y fosfolípidos. Los triglicéridos y el colesterol junto a la apolipoproteína B-48 (apo B-48), sintetizada en el intestino (Kane y cols., 1980), varias apolipoproteínas A (apo A) (I, II, IV, V) y lípidos polares (fosfolípidos y colesterol) forman los QM. Los QM pasan de la linfa a sangre adquiriendo en este paso las apo C y apo E de las HDL (Green y Riley, 1981). En el tejido adiposo y muscular la enzima lipoproteína-lipasa hidroliza los TG de los QM (Nilsson-Ehle y cols., 1980) produciendo ácidos grasos libres, glicerol y residuos de QM.

Las VLDL se sintetizan mayoritariamente en el hígado. En plasma las VLDL siguen dos vías metabólicas en función de su tamaño. Las de gran tamaño se metabolizan y vuelven al hígado para catabolizarse. Las de menor tamaño acaban produciendo LDL. En la metabolización de las VLDL se producen lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) cuya vida media es muy corta y que rápidamente se transforman en LDL (Armesto y cols., 2011).

Las LDL son las mayores transportadoras de colesterol a los tejidos periféricos (Parks y col., 1987). Estos tejidos captan las lipoproteínas a través de unos mecanismos específicos dependientes del receptor apo B/ apo E (Brown y Goldstein, 1984). Está aceptado que altos niveles séricos de LDL suponen un factor de riesgo de ECV (Sánchez-Muniz y cols., 2001).

También hay que tener en cuenta que un perfil lipoproteico plasmático que se caracterice por un predominio de partículas LDL pequeñas y densas puede elevar en tres veces el riesgo de padecer enfermedad coronaria. Las LDL más pequeñas y densas tienen mayor probabilidad que las LDL grandes de ser captadas por el tejido arterial.

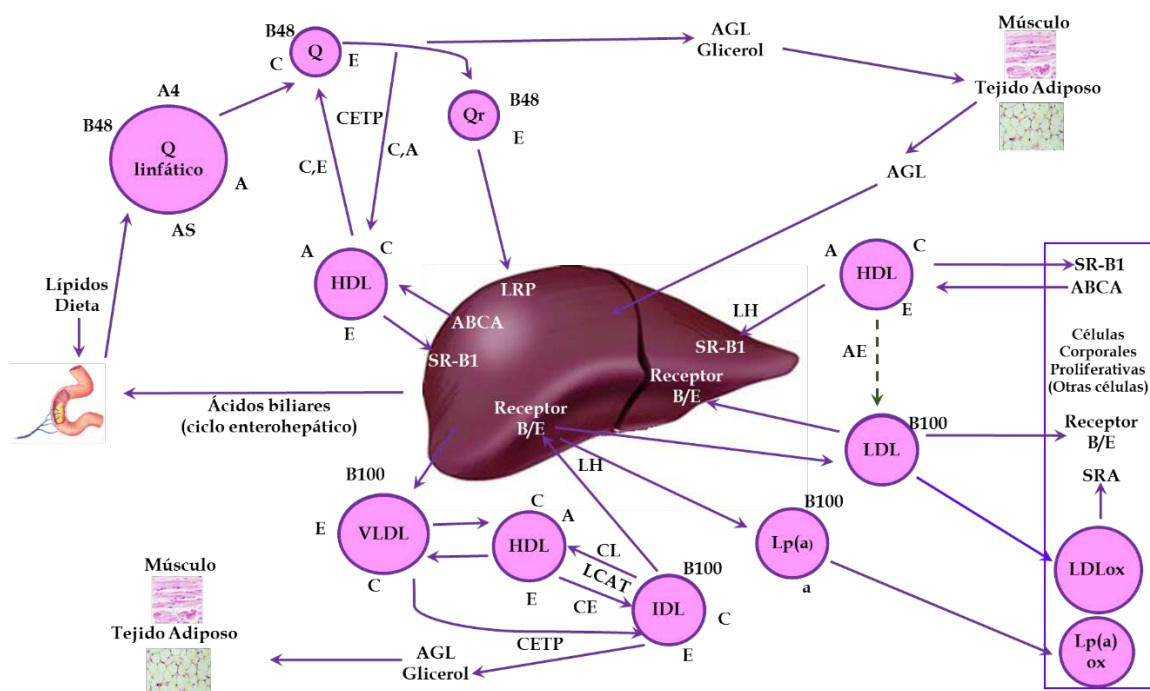


Figura 7. Principales rutas del metabolismo lipoproteico. Adaptada de Sánchez-Muniz. Nutrición y enfermedad cardiovascular. Cursos de doctorado 2008-2009. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. No se diferencia entre los subtipos de apo A ni apo C salvo en los Q, para resaltar su importancia. ABC: transportador "ATP" Binding Cassette, AE: arilesterasa, AGL: ácidos grasos libres, apo: apolipoproteína, CE: colesterol esterificado, CETP: complejo de transferencia de ésteres de colesterol, CL: colesterol libre, HDL: lipoproteínas de alta densidad, IDL: lipoproteínas de densidad intermedia, LCAT: lecitin-colesterol-acil-transferasa, LDL: lipoproteínas de baja densidad, LDLox: LDL oxidadas, LH: lipasa hepática, LPL: lipoprotein lipasa, LRP: proteína receptora de quilomicrones parecida a LDL, Q: quilomicrones, Qr: quilomicrones remanentes, SRA: receptor scavenger tipo A, SR-B1: receptor scavenger tipo B1, VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

Asimismo se ha observado que las LDL grandes son más resistentes a la oxidación si se las compara con las LDL pequeñas. La explicación a este comportamiento se basa en una posible alteración de las propiedades de la capa lipídica asociadas a una disminución del contenido de colesterol libre, disminución de antioxidantes y/o un aumento de ácidos grasos poliinsaturados (AGP) (Berneis y col., 2002).

Dentro de la capa íntima las LDL sufren modificaciones de la parte proteica –la apo B se fragmenta en péptidos más pequeños que pueden reaccionar con moléculas oxidadas– (Mesa y cols., 2006) y de la fracción lipídica, produciéndose la peroxidación lipídica que las convierte en LDL oxidadas (LDLox) (Sánchez-Muniz y Sánchez-

Montero, 1999). La conversión oxidativa de las LDL en LDLox es un acontecimiento clave en el proceso biológico que inicia y acelera el desarrollo de la lesión aterosclerótica temprana, (Steinberg D, 1997). Las LDLox favorecen la migración de las células musculares a la íntima y el depósito de sustancias insolubles en el interior de la placa ateromatosa, colágeno y fibroblastos. Por lo tanto las LDLox inducen a la formación de placas de ateroma que pueden acarrear la aparición de ECV.

Las HDL son lipoproteínas más pequeñas y densas. En este grupo se encuentra una variedad muy diversa con distintas composiciones lipídicas y proteicas y con distinta densidad, tamaño y carga (Asztalos y cols., 2005). Estas diferencias entre las HDL se traducen en funciones fisiológicas también distintas.

Las HDL transportan el colesterol desde los tejidos periféricos al hígado para su excreción o degradación en forma de ácidos biliares mayoritariamente, pero también puede incorporarse a nuevas lipoproteínas (Kekki, 1980). Las HDL que contienen apo A1 pueden unirse a receptores de macrófagos y otro tipo de células. Pueden captar el colesterol no esterificado del citoplasma celular y secretarse como una forma de HDL más rica en colesterol. Se sugiere que las formas más densas de HDL son las que actúan así (Oram, 1981).

Los efectos beneficiosos de las HDL en cuanto a la protección frente a aterosclerosis hallada en varios estudios epidemiológicos como el Framingham o el 'Bogalusa Heart Study' se han corroborado bioquímicamente, observándose cuatro mecanismos potenciales para explicar este efecto cardioprotector de las HDL: transporte reverso del colesterol, inhibición de la oxidación de LDL, reducción de los niveles de proteínas de adhesión y aumento de fibrinólisis (Kwiterovich, 2000).

1.1.3.2. Lipoproteína (a).

Las concentraciones elevadas de la Lp(a) están consideradas como un factor independiente de riesgo cardiovascular (Kamstrup y cols., 2009) y, aunque comparte antígenos con la LDL, es mucho más densa solapando la densidad de flotación o la banda electroforética donde se sitúan las HDL. Está formada por la asociación de una partícula de LDL y una apo(a) unidas por un puente disulfuro entre la apo(a) y la apo B100 de la LDL.

Se sintetiza preferentemente en el hígado (**Figura 7**), aunque pueden existir otros sitios de producción como el cerebro o el testículo. En el plasma se encuentra la Lp(a) hepática. Aunque los niveles de Lp(a) suelen permanecer estables a lo largo de la vida en un mismo individuo, no ocurre lo mismo en poblaciones de distintas razas; así algunas poblaciones de raza negra tienen hasta 4 veces mayores concentraciones medias de Lp(a) que los de raza blanca (Marcovina y cols., 1996).

El papel fisiológico concreto que desempeña la Lp(a) no se conoce muy bien, pero podría estar relacionado con la acción del plasminógeno, originando una inhibición o disminución de la fibrinólisis (Harpel y cols, 1989). También se ha propuesto que las Lp(a), al igual que las LDL se oxidarían (**Figura 7**) y contribuirían a la formación del ateroma, a través de los mecanismos ya comentados. Otro mecanismo de aterogenicidad puede manifestarse a través de su componente de LDL. En general, se admite que concentraciones de Lp(a) superiores a 30 mg/dL se asocian a historia familiar de cardiopatía coronaria de aparición temprana tanto en hombres como en mujeres, siempre que coexistan con valores permisivos de LDLc superiores a 120/130 mg/dL (Illingworth, 1999).

Recientemente, datos aportados por el estudio 'Copenhagen City Heart Study' (CCHS) indicaban que la presencia de valores extremadamente altos de Lp(a), por encima del percentil 80 (> 47mg/dL), aumentaban significativamente la predicción de los accidentes coronarios comparados con los factores de riesgo coronario clásico analizados aisladamente (Kamstrup y cols., 2013).

1.1.3.3. LDL oxidada.

Cuando las partículas de LDL se oxidan lo hacen mediante un proceso en el que la proteína y los lípidos sufren cambios oxidativos dando lugar a otros productos complejos (Carvajal-Carvajal, 2015). Valores elevados de LDLox pueden utilizarse como indicador temprano de ECV, ya que ha mostrado ser un predictor independiente de la ocurrencia de placa de ateroma aterosclerótica (Palomaki y cols., 2010). Partículas LDL pequeñas y densas son altamente aterogénicas, y altos niveles de LDLox aumentan el riesgo de ECV (Carmena, 2010). Estas LDLox han sufrido importantes modificaciones tanto a nivel de pérdida de antioxidantes como de peroxidación de fosfolípidos, ésteres de colesterol y triglicéridos, modificándose y fraccionándose la apo B100, aspecto que

condiciona que no sean reconocidas por los receptores apo E-apo B100 hepáticos y de otras células, pero sí por los receptores *scavenger*, contribuyendo al origen y desarrollo del ateroma (Ross, 1999; Sánchez-Muniz y cols., 2013)

1.1.3.4. Cocientes de riesgo lipoproteico y apolipoproteico.

Aunque el papel predictivo de los niveles de lípidos, lipoproteínas y apos en el riesgo cardiovascular parece evidente (Gutiérrez-Fuentes, 2016), la aplicación de cocientes entre lipoproteínas y/o apos, mantiene o incluso eleva dicha predictibilidad. Entre ellos merecen destacarse los cocientes de riesgo colesterol total/colesterol HDL (CT/HDLc), apo A1/apo B. La evaluación de las apo B y apo A1 se considera de extremo interés en el estatus cardiovascular de un individuo, especialmente durante la adolescencia, ya que el cociente apo B/apo A1 o viceversa posee un alto valor predictivo del grosor de la íntima media carotídea en el adulto (Juonala y cols., 2008).

También es de gran valor el cociente molar triglicéridos y colesterol HDL (TG/HDLc) (Criqui y Golomb, 1998). Muy recientemente se ha señalado que valores elevados del índice triglicéridos-glucosa (TyG) son predictivos de resistencia a la insulina (Unger y cols., 2014). La resistencia a la insulina, por su parte, induce cambios importantes en el metabolismo lipoproteico, por lo que creemos este índice también podría utilizarse como predictivo de riesgo cardiovascular.

1.1.3.5. Resistencia a la insulina. Homeostasis de la glucosa.

La glucosa es junto con fructosa y galactosa uno de los tres monosacáridos más importantes de la dieta. Estos monosacáridos se absorben y van directamente al torrente sanguíneo durante la digestión. Las células la utilizan como fuente primaria de energía y es un intermediario metabólico. En circunstancias fisiológicas la concentración de glucosa en sangre fluctúa en un estrecho margen a pesar de las alteraciones provocadas por los periodos de ingesta y ayuno. En algunos tejidos la captación y/o almacenamiento de glucosa están regulados por la insulina.

La insulina es el mayor regulador hormonal del metabolismo de la glucosa. La insulina es una hormona sintetizada en las células β de los islotes pancreáticos que se

libera al torrente sanguíneo en respuesta al aumento de la concentración de glucosa. Su función es proporcionar a las células el combustible necesario para sus funciones, favoreciendo la captación de glucosa por los tejidos e inhibiendo su producción hepática. Promueve el almacenamiento de energía en forma de grasa en el tejido adiposo, hígado y músculo esquelético estimulando la lipogénesis y favoreciendo la entrada de ácidos grasos libres (AGL) para su utilización en la síntesis de TG, estimula la síntesis de glucógeno y proteínas e inhibe los procesos de glucogenolisis y lipolisis, así como la degradación de proteínas (Saltiel y Kahn, 2001). En el músculo esquelético estimula la captación de glucosa y favorece la glucogenogénesis. Además promueve la captación y el transporte de aminoácidos y la síntesis proteica (Sakamoto y cols., 2005).

La resistencia a la insulina sucede cuando hay una respuesta a esta hormona menor a la esperada. A finales de los años 60 se planteó la relación entre el aumento de los ácidos grasos libres y la resistencia a la insulina (Randle y cols., 1963). El exceso de depósitos grasos en el compartimento intra-abdominal parece ser el detonante de la resistencia a la insulina mediante un flujo excesivo de ácidos grasos libres al hígado (Wilding, 2007). Este efecto se ha observado tanto en adultos como en niños (Gower y cols., 1999; Goran y cols., 2002; Cruz y cols., 2002). La resistencia a la insulina se asocia a reconocidos factores de riesgo cardiovascular como HTA, DMT2, dislipemia aterogénica y otros factores de disfunción endotelial. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia (comunes en el estado prediabético), preceden en varios años a la aparición de DMT2. Haffner y cols. (2000) demostraron que más del 82% de los individuos que desarrollaron DMT2 eran previamente insulinoresistentes. Existen varias técnicas para averiguar si un individuo es insulinoresistente pero la mayoría requieren la obtención de numerosas muestras de sangre lo que supone una molestia para el paciente. Las alternativas a este tipo de pruebas son el cálculo del '*Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance*' (HOMA-IR) (Matthews y cols., 1985) y el '*Quantitative Insulin sensitivity Check Index*' (QUICKI) (Katz y cols., 2000). También, como hemos comentado en el apartado anterior, recientemente se ha sugerido el índice TyG como indicativo de resistencia a la insulina (Unger y cols., 2014).

Dada la importancia de la DMT2 en los procesos relacionados con la aparición de ECV, mantener los niveles de glucosa en valores normales es importante y conocer estos niveles da información del riesgo posible en un individuo.

1.1.3.6. Homocisteína.

La homocisteína (tHcys) es un aminoácido no esencial que se sintetiza en el organismo a partir de otro, la metionina. La única fuente de metionina son las proteínas de la dieta, principalmente las proteínas animales. La metionina se transforma en homocisteína en el hígado.

Una vez en el hígado puede seguir dos vías:

a) Remetilación. Esta vía permite a la tHcys transformarse de nuevo en metionina en un proceso mediado por la metionina-sintasa dependiente de la vitamina B₁₂ y del N-5-metil-tetrahidrofolato que actúan como cofactores.

b) Transulfuración. Esta vía consiste en la unión con la serina para dar lugar a la cisteína cuyo exceso se oxida a taurina, o a sulfatos o, directamente, se elimina por orina. Este es un proceso catalizado por la enzima cistationina β -sintasa teniendo a la vitamina B₆ como cofactor (Welch y col., 1998).

Ambas vías se coordinan por la s-adenosilmetionina, la cual es la única fuente de grupos metilo para todas las reacciones de metilación dentro de la célula. La s-adenosilhomocisteína, producto de dichas reacciones de metilación, se rehidroliza generando tHcys que estará dispuesta a reiniciar un nuevo ciclo de transferencias de los grupos metilo. Según la situación descrita, altas concentraciones de homocisteína estarán asociadas a un potencial reducido de metilación, mientras que el folato y la vitamina B₁₂ aumentan dicho potencial. Por otra parte, cambios en la composición corporal de la metionina, en particular como resultado de la ingesta de metionina a través de la dieta, podrían afectar a la síntesis de s-adenosilmetionina y, como consecuencia, al metabolismo de la homocisteína.

La tHcys plasmática se oxida para dar homocistina, homocisteína tiolactona y otros compuestos, generándose en este proceso H₂O₂ y especies reactivas del oxígeno (ROS), que son muy reactivos y producen lesión endotelial. Una vez dañado el endotelio se estimula la agregación plaquetaria lo que contribuye a aumentar la aterogenicidad. Las ROS son capaces de oxidar los lípidos, entre ellos las LDL que tienen un efecto tóxico sobre la pared vascular, siendo fácilmente captadas por los macrófagos del endotelio. Cuando la concentración de tHcys es excesiva, se favorece la formación de la homocisteína tiolactona, forma muy reactiva, que es capaz de producir agregados con la

LDL en el hígado. Además, se vierten al torrente sanguíneo donde los macrófagos de la pared arterial los captan fácilmente, allí se degradan y liberan lípidos y colesterol, los cuales se depositan en las placas de ateroma (McCully, 1996).

Además de los efectos descritos, la tHcys también está implicada en la disminución de la producción de óxido nítrico y en la proliferación de las células musculares lisas de la pared vascular contribuyendo así al reclutamiento de monocitos y a la trombosis. (Soinio y cols., 2004). Este tipo de actuación parece ser que está directamente relacionada con la DMT2.

Ensayos clínicos como el 'Norwegian Vitamin Trial' (NORVIT), el 'Heart Outcomes Prevention Evaluation' (HOP), el 'Vitamin Intervention for Stroke Prevention' (VISP) y 'The Heart Outcomes Prevention Evaluation' (HOPE 2) evidenciaron que, aunque los suplementos vitamínicos eran capaces de reducir los niveles de tHcys, no se lograba un efecto significativo en la disminución del riesgo cardiovascular (Toole y cols., 2004; Bonna y cols., 2006). Por lo tanto no está plenamente sustentada la relación entre los niveles elevados de tHcys y el desarrollo de ECV. La asociación significativa de los niveles de tHcys con el riesgo de ECV sigue siendo motivo de debate (Wierzbicki, 2007) por lo que existe cierta controversia para interpretar el papel de la homocisteína en la aparición de este tipo de enfermedades.

1.1.3.7. Arilesterasa.

Se ha comentado anteriormente el papel de las HDL como protector antioxidante de otras lipoproteínas, principalmente sobre las LDL y VLDL (Canales y Sánchez-Muniz, 2003). Este efecto beneficioso se debe a la enzima paraoxonasa 1 (PON1), que es una glicoproteína Ca^{2+} -dependiente de 44 kDa con tres actividades principales:

Arilesterasa (AE): hidroliza ésteres aromáticos.

Paraoxonasa: hidroliza compuestos organofosforados.

Lactonasa: hidroliza lactonas alifáticas y aromáticas, además de catalizar la reacción reversa de lactonización de ácidos hidroxicarboxílicos (Billecke y cols., 2000).

El hígado es el principal responsable de su síntesis, almacenamiento y secreción (Mackness y cols., 1998a). Es difícil aislar la PON1 de las HDL y de la apo A1, por lo que se sugiere que la apo A1 es un factor que condiciona su ubicación (Blatter y cols., 1993). También se puede encontrar esta enzima en suero y en líquido intersticial (Mackness y cols., 1998b), y en otros órganos como riñón e intestino delgado; sin embargo no se sabe si esta PON1 tisular contribuye a la actividad plasmática (Mackness y cols., 1998).

La AE es una de las tres actividades enzimáticas que presenta la enzima PON1 (Cybulski y Gimbrone, 1991). Puede tener propiedades antiaterogénicas por su protección frente al estrés oxidativo de las LDL (Lunec, 1992) y la activación del transporte reverso del colesterol de los macrófagos a las HDL (Kelso y cols., 1994). En la **figura 7**, se hace una referencia resumida del papel de la AE en la protección de la peroxidación de las LDL.

1.1.3.8. Factor de necrosis tumoral alfa.

En la obesidad se produce hipertrofia e hiperplasia del órgano adiposo que causan hipoxia activando diferentes respuestas celulares como el estrés oxidativo e inflamación. En el proceso inflamatorio la acumulación de macrófagos tiene un papel relevante en la liberación de adipocinas por los adipocitos y en la producción de factores proinflamatorios (**Figura 2**).

En esta respuesta inflamatoria, el incremento de grasa aumenta la penetración de macrófagos en el tejido adiposo y también cambia la polarización de éstos desde un perfil secretor antiinflamatorio a otro proinflamatorio. Los macrófagos proinflamatorios son los responsables de las citoquinas inflamatorias que se producen en el tejido adiposo de las moléculas implicadas en el reclutamiento desde la circulación sanguínea de más macrófagos, de tal manera que se crea un sistema de retroalimentación que amplifica las características proinflamatorias de la obesidad (Serrano Rios y cols., 2016; Benito, 2016).

El TNF α es una citoquina proinflamatoria producida principalmente por el tejido adiposo y el hígado. Sus niveles se encuentran elevados cuando hay un proceso inflamatorio o un daño celular considerable (Ferrante, 2007; Wiesber y cols., 2003).

1.1.3.9. Proteína C reactiva.

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína plasmática que aumenta sus niveles como respuesta a un proceso inflamatorio y/o un daño tisular (Thompson y cols., 1999). Forma parte de la familia de las pentraxinas, llamadas así por su configuración discoide de cinco subunidades no glicosiladas unidas por enlaces no covalentes en simetría pentamérica. Tiene una gran estabilidad y en condiciones fisiológicas resiste la proteólisis (Pepys y Baltz, 1983). Tiene un papel relevante en la respuesta inmune. Su valor medio en plasma es de 0,8 mg/L (Kelley-Hedgpeeth y cols., 2008).

La síntesis de PCR y su eliminación corre a cargo de los hepatocitos, la vida media es de 19 horas, independientemente de las concentraciones alcanzadas o de las enfermedades existentes (Hutchinson y cols., 1994). Los niveles circulantes permanecen estables sin variaciones circadianas apreciables lo que le confiere gran utilidad como marcador de futuras ECV. Teniendo en cuenta que la aterosclerosis tiene un componente de enfermedad inflamatoria de perfil bajo en el endotelio vascular, las cantidades de PCR que nos pueden servir como marcadores serán bastante bajas, en cualquier caso inferiores a las observadas en las enfermedades infecciosas.

Algunos estudios sugieren que niveles elevados de PCR en sangre se asocian con resistencia a la insulina, DMT2, obesidad y riesgo de ECV (Festa y cols., 2000; Koshikawa y cols., 2010; Hansson y Libby, 2006; Khan y cols., 2006).

Existen dos maneras de medir la PCR: la prueba para PCR convencional o estándar y la prueba ultrasensible (PCR-us). La 'American Heart Association and Centers for Disease Control and Prevention' recomienda el uso de la PCR-us como marcador de riesgo de ECV clasificando los niveles de riesgo en:

- Riesgo bajo; PCR-us <1 mg/L.
- Riesgo intermedio: PCR-us de 1-3 mg/L.
- Riesgo alto: PCR-us >3 mg/L.

La PCR circulante se une a las LDL y a las VLDL y se ha llegado a detectar en las placas ateroscleróticas, lo que indica que tiene un papel importante en el riesgo de ECV. No obstante, el considerar a la PCR como un factor de riesgo *per se* en ECV no está aceptado por muchos autores.

La utilización de la PCR en exclusiva como marcador de ECV no es aconsejable por su falta de especificidad ya que también se observan niveles elevados en enfermedades infecciosas, patología reumatológica y traumatológica, trasplantes, neoplasias y, naturalmente, sepsis (Povoa, 2002; Du Clos, 2000. Mahmoud y Rivera, 2002).

1.1.4. Riesgo cardiovascular global. Valoración del riesgo.

Los conceptos de estimación y estratificación del riesgo cardiovascular se han consolidado en los últimos años, con la formalización de tablas y esquemas que cuantifican los factores de riesgo, facilitando una estimación global de este, y permitiendo proponer medidas preventivas y terapéuticas a partir de estos datos. La mejor manera de conocer el riesgo de un individuo, desde el punto de vista vascular, es la valoración global del mismo a partir de la existencia e intensidad de los distintos factores de riesgo, así se puede identificar a los individuos de mayor riesgo beneficiándose éstos de las intervenciones preventivas más tempranas y enérgicas (Villar y cols., 2001). Por otra parte, según algunos autores (Meco y Pintó, 2002), esto supondría una motivación añadida para el cumplimiento de las medidas generales y farmacológicas y, asimismo, permitiría modular la intensidad de los esfuerzos necesarios para controlar los factores según la evolución temporal del riesgo. La identificación del riesgo en la población general es problemática por su dificultad y su coste. En la actualidad se siguen empleando los factores de riesgo convencionales o clásicos (HTA, hipercolesterolemia, DM y el hábito tabáquico) que son unos importantes predictores de la morbi-mortalidad cardiovascular y cuyo control se traduce en una reducción importante de los casos clínicos por dichas enfermedades (MacMahon y cols., 1990; Collins y cols., 1990; Staessen y cols., 2003) pero, en el fondo, su precisión es limitada ya que dependen de criterios discriminatorios, variables y arbitrarios, aplicados a cada uno de ellos.

Existe una gran diversidad de métodos para la estimación del riesgo cardiovascular en la población. Así, según la escala de medida de este riesgo podemos hablar de métodos cuantitativos, si dan un resultado numérico concreto, o cualitativos, si aportan un valor aproximado o categórico del riesgo. Existen múltiples tablas para

calcular el riesgo cardiovascular recomendadas por los diferentes organismos y sociedades científicas. En esta memoria de Tesis Doctoral se han empleado tres de ellas.

1.1.4.1. Tablas de Anderson.

Estas tablas son recomendadas por el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (PAPPS) (Villar y cols., 2001). Esta tabla (**Tabla 3**) presenta algunas ventajas respecto a otras como son: simplicidad de uso (una sola tabla para todas las situaciones), mayor precisión en el cálculo de riesgo al dar un valor numérico en vez de un intervalo de valores y utilizar una medida, como el riesgo coronario total, que es el que ha sido utilizado hasta ahora para determinar el riesgo. Además, incluye el HDLc que tiene importancia en la población española por tener niveles más altos que en otros países europeos y norteamericanos (Anderson y cols., 1991).

1.1.4.2. Tablas de Wilson

Es una simplificación de la ecuación del Estudio de Framingham original propuesta por Wilson (Wilson y cols., 1998) que han sido incluidas en el informe del Grupo de Estudio de la Diabetes en la Atención Primaria de Salud. Utilizan las siguientes variables como factores de riesgo cardiovascular: edad, sexo, tabaquismo (consumo regular de cualquier cantidad de tabaco en el último mes), diabetes (glucemias > 126 mg/dL), presión arterial (sistólica y diastólica), agrupadas en categorías coincidentes con las propuestas del sexto informe de los '*Joint National Committee*' (INC VI, 1997) y niveles de CT y HDLc. (**Tabla 4**).

1.1.4.3. Tablas ATP III.

El '*National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III*' (NCEP ATP III, 2001) sobre la Detección, Evaluación, y Tratamiento del Colesterol Sanguíneo Elevado en Adultos (ATP III – Adult Treatment Panel III) publicado en el año 2001, determina una nueva clasificación de niveles séricos deseables para la población adulta. Las tablas del ATP III (**Tabla 5**) son de máxima relevancia para el manejo de las alteraciones del perfil lipídico en sujetos con o en riesgo de ECV, lo cual es parte muy importante de la salud y de tanta o mayor importancia como cualquiera otra estrategia terapéutica.

Tabla 3. Tabla de Anderson, adaptada del Estudio Framingham.

<i>Mujeres (Edad)</i>	<i>Ptos</i>	<i>Varones (Edad)</i>	<i>Ptos</i>	<i>HDLc (mg/mL)</i>	<i>Ptos</i>	<i>Colesterol (mg/mL)</i>	<i>Ptos</i>	<i>PAS (mmHg)</i>	<i>Ptos</i>	<i>Otros factores</i>	<i>Pto</i>
30	-12	30	-2	25-26	7	139-151	-3	98-104	-2	Tabaquismo	4
31	-11	31	-1	27-29	6	152-166	-2	105-112	-1	Diabetes	
32	-9	32-33	0	30-32	5	167-182	-1	113-120	0	Varones	3
33	-8	34	1	33-35	4	183-199	0	121-129	1	Mujeres	6
34	-6	35-36	2	36-38	3	200-219	1	130-139	2	HVI	9
35	-5	37-38	3	39-42	2	220-239	2	140-149	3		
36	-4	39	4	43-46	1	240-262	3	150-160	4		
37	-3	40-41	5	47-50	0	263-288	4	161-172	5		
38	-2	42-43	6	51-55	-1	289-315	5	173-185	6		
39	-1	44-45	7	56-60	-2	316-330	6				
40	0	46-47	8	61-66	-3						
41	1	48-49	9	67-73	-4						
42-43	2	50-51	10	74-80	-5						
44	3	52-54	11	81-87	-6						
45-46	4	55-56	12	88-96	-7						
47-48	5	57-59	13								
49-50	6	60-61	14								
51-52	7	62-64	15								
53-55	8	65-67	16								
56-60	9	68-70	17								
61-67	10	71-73	18								
68-74	11	74	19								
Cálculo del riesgo coronario a los 10 años											
Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo
1	<2	9	5	17	13	25	27				
2	2	10	6	18	14	26	29				
3	2	11	6	19	16	27	31				
4	2	12	7	20	18	28	33				
5	3	13	8	21	19	29	36				
6	3	14	9	22	21	30	38				
7	4	15	10	23	23	31	40				
8	4	16	12	24	25	32	42				

PAS: Presión arterial sistólica; HDLc: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; HVI: Hipertrofia ventricular izquierda; Ptos, puntos. Adaptada de Anderson y cols., (1991).

Tabla 4. Tabla de Wilson (1998) (Adaptada del Estudio de Framingham por categorías)

PASO 1			PASO 7		
EDAD	Hombres	Mujeres	Cuantificación de riesgo en función de la puntuación total		
30-34	-1	-9	Riesgo coronario a 10 años		
35-39	0	-4	Puntos	Hombres	Mujeres
40-44	1	0	-2	2 %	1 %
45-49	2	3	-1	2 %	2 %
50-54	3	6	0	3 %	2 %
55-59	4	7	1	3 %	2 %
60-64	5	8	2	4 %	3 %
65-69	6	8	3	5 %	3 %
70-74	7	8	4	7 %	4 %
PASO 2			5	8 %	4 %
			6	10 %	5 %
DIABETES	Hombres	Mujeres	7	13 %	6 %
NO	0	0	8	16 %	7 %
SI	2	4	9	20 %	8 %
PASO 3			10	25 %	10 %
			11	31 %	11 %
TABACO	Hombres	Mujeres	12	37 %	13 %
NO	0	0	13	45 %	15 %
SI	2	2	14	>53 %	18 %
PASO 4			15	>53 %	20 %
			16	>53 %	24 %
HDL-c	Hombres	Mujeres	16	>53 %	27 %
<35	2	5	> 17	>53 %	20 %
35-44	1	2			
45-49	0	1			
50-59	0	0			
>60	-2	-3			
PASO 5					
COLESTEROL total	Hombres	Mujeres			
<160	-3	-2			
160-199	0	0			
200-239	1	1			
240-279	2	2			
>280	3	3			
PASO 6 (Cuando la PAS o la PAD aportan distinta puntuación se utiliza el mayor de los valores)					
Presión arterial en hombres					
Diastólica					
Sistólica	<80	80-84	85-89	90-99	>100
<120	0 puntos	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
120-129	0 puntos	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
130-139	1 punto	1 punto	1 punto	2 puntos	3 puntos
140-159	2 puntos	2 puntos	2 puntos	2 puntos	3 puntos
>160	3 puntos	3 puntos	3 puntos	3 puntos	3 puntos
Presión arterial en mujeres					
Diastólica					
Sistólica	<80	80-84	85-89	90-99	>100
<120	-3 puntos	0 puntos	0 puntos	2 puntos	3 puntos
120-129	0 puntos	0 puntos	0 puntos	2 puntos	3 puntos
130-139	0 puntos	0 puntos	0 puntos	2 puntos	3 puntos
140-159	2 puntos	2 puntos	2 puntos	2 puntos	3 puntos
>160	3 puntos	3 puntos	3 puntos	3 puntos	3 puntos

Tabla 5. Tabla de ATP III, 2001 (Adaptada del Estudio de Framingham).

Riesgo estimado en 10 años para hombres						Riesgo estimado en 10 años para mujeres					
EDAD		PUNTOS				EDAD		PUNTOS			
20-34		-9				20-34		-7			
35-39		-4				35-39		-3			
40-44		0				40-44		0			
45-49		3				45-49		3			
50-54		6				50-54		6			
55-59		8				55-59		8			
60-64		10				60-64		10			
65-69		11				65-69		12			
70-74		12				70-74		14			
75-79		13				75-79		16			
COLESTEROL TOTAL (mg/mL)						COLESTEROL TOTAL(mg/mL)					
EDAD	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79	EDAD	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
< 160	0	0	0	0	0	<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0	160-199	4	3	2	1	1
200-239	7	5	3	1	0	200-239	8	6	4	2	1
240-279	9	6	4	2	1	240-279	11	8	5	3	2
≥ 280	11	8	5	3	1	≥280	13	10	7	4	2
TABACO						TABACO					
EDAD	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79	EDAD	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
NO	0	0	0	0	0	NO	0	0	0	0	0
SI	8	5	3	1	1	SI	9	7	4	2	1
HDL-c (mg/mL)						HDL-c (mg/mL)					
≥ 60		-1				≥ 60		-1			
50-59		0				50-59		0			
40-49		1				40-49		1			
< 40		2				< 40		2			
PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)						PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg)					
NO SE TRATA			SE TRATA			NO SE TRATA			SE TRATA		
< 120		0		0		< 120		0		0	
120-129		0		1		120-129		1		3	
130-139		1		2		130-139		2		4	
140-159		1		2		140-159		3		5	
≥ 160		2		3		≥ 160		4		6	
CÁLCULO DEL RIESGO EN % A 10 AÑOS						CÁLCULO DEL RIESGO EN % A 10 AÑOS					
< 0		<1				< 9		<1			
0		1				9		1			
1		1				10		1			
2		1				11		1			
3		1				12		1			
4		1				13		2			
5		2				14		2			
6		2				15		3			
7		3				16		4			
8		4				17		5			
9		5				18		6			
10		6				19		8			
11		8				20		11			
12		10				21		14			
13		12				22		17			
14		16				23		22			
15		20				24		27			
16		25				≥ 25		30			
≥ 17		≥ 30									

Adaptado de ATP III of the National Cholesterol Education Program, 2001 (NCEP ATP III, 2001).

La reflexión sobre las pautas del ATP III, debe conducir a una intervención más efectiva sobre todas las variables, que de una u otra forma, contribuyen a un mayor riesgo de ECV, educar a la población sobre la necesidad de disfrutar de un estilo de vida más aceptable e implicar a todo el gremio sanitario (médicos, farmacéuticos y enfermeras) en esta campaña.

1.2. La dieta como factor de riesgo y factor protector cardiovascular.

Etimológicamente 'dieta' proviene del griego '*dayta*' que significa 'régimen de vida' o 'régimen alimenticio'. Hipócrates ya entendía la salud como un equilibrio entre lo que nutre (los alimentos) y lo que se gasta (el ejercicio). Según el diccionario de la Real Academia de la Lengua (DRAE, 2014), 'dieta' es el conjunto de sustancias que regularmente se ingieren como alimento. Por lo tanto se puede considerar a la dieta como el conjunto y cantidades de alimentos que se consumen habitualmente.

Los alimentos son sustancias sólidas o líquidas que una vez deglutidas aportan energía y nutrientes necesarios para producir movimiento, calor y energía, y para el crecimiento, la reparación tisular y la reproducción o bien para crear sustancias que regulen todo lo anterior (Zamora Navarro y cols., 2010).

Por otra parte, la nutrición es la ciencia que estudia los alimentos y cómo estos, al ser metabolizados, contribuyen y participan en los diferentes procesos fisiológicos de los seres vivos.

Según la OMS (Bastida, 2005) la ingesta de energía y nutrientes depende de las necesidades dietéticas de cada organismo. Una buena salud se basa en una nutrición adecuada que lleva implícita una dieta equilibrada combinada con la práctica moderada de ejercicio. Cuando la dieta no está equilibrada puede dar lugar a diversas alteraciones en la salud.

La OMS define 'salud' como un estado de bienestar físico, mental y social (OMS, 2003). Según esta definición la salud es mucho más que la ausencia de enfermedad; implica un estado de buen funcionamiento tanto somático como psíquico. Debemos alimentarnos para sobrevivir y mantener un buen estado de salud, pero esta salud está sustentada en conceptos que trascienden lo puramente fisiológico.

Es en este aspecto cuando cabe hablar de comer y placer. La ingesta de alimentos busca el aporte de los nutrientes necesarios para realizar nuestras funciones fisiológicas, pero en el momento de ingerir hay unos alimentos que producen más placer que otros y se muestran, por tanto, más apetecibles y deseados. Hay compuestos que están directamente relacionados con esta sensación placentera: ácidos grasos esenciales, azúcares, etc. (Sánchez-Muniz, 2013).

En la **tabla 6** se muestran los aspectos más importantes según Sánchez-Muniz, (2012) de la dieta junto con el ejercicio para reducir o mantener bajo el riesgo de ECV. El consumo adecuado de fruta y vegetales, característico de la dieta mediterránea (Serra-Majem y cols., 2004) hace posible alcanzar los cuatro objetivos enumerados en dicha tabla: dieta saludable, peso corporal correctos, perfil lipoproteico aceptable y presión arterial adecuada, que define el profesor Sánchez Muniz (Sánchez-Muniz y cols., 2012). A estos cuatro puntos se podría también añadir un quinto objetivo relacionado con la resistencia a la insulina. Este quinto objetivo se cumpliría con aspectos que aparecen en los cuatro puntos anteriores como, el control del peso, la ingesta de hidratos de carbono de bajo índice glucémico, el consumo de ácidos grasos omega-3 del pescado más ácidos grasos monoinsaturados (AGM) y una ingesta baja de alcohol junto a la práctica de actividad física.

También en la **tabla 7** y adaptado de un trabajo de este mismo autor y su equipo (Sánchez-Muniz y cols., 2013) se resume de forma cualitativa el efecto que tienen la energía, los macro y micronutrientes sobre diferentes factores de riesgo cardiovascular. Entre todos ellos, merecen destacarse los efectos, tanto a nivel del metabolismo lipoproteico, de la coagulación sanguínea y trombogénesis de los ácidos grasos saturados (AGS), AGM y AGP, ya que son parte fundamental del diseño y discusión de esta Tesis Doctoral.

Dado que a través de la dieta se pueden modificar diferentes factores de riesgo cardiovascular (Tabla 7) lo que afectaría, a su vez, a la salud cardiovascular, se incidirá brevemente en aquellos componentes nutricionales de los que existe mayor información bibliográfica y que pueden ser relevantes para la discusión de los resultados de esta Memoria de Tesis Doctoral.

Tabla 6. Aspectos centrales a considerar para reducir o mantener bajo el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Perfil de consumo saludable	Peso corporal apropiado	Perfil correcto de lipoproteínas	Presión arterial adecuada
Consumir dieta mediterránea variada.	Adaptación del peso corporal e IMC ⁽¹⁾ .	Adaptar de forma saludable el colesterol plasmático total, LDL-colesterol y triglicéridos a niveles por debajo de 200 mg/dL, 130 mg/dL, 110 mg/dL, respectivamente ⁽²⁾ .	Adaptar de forma saludable los niveles de presión arterial sistólica y diastólica por debajo de 130 y 85 mmHg, respectivamente ⁽³⁾ .
Incluir variedad de frutas y hortalizas (5 veces/día), cereales (4-6 veces/día), legumbres (2-4 veces/semana).	Balance energético/consumo. Ajuste el peso a IMC de 20-25 kg/m ² ⁽¹⁾ .	Limitar los alimentos ricos en grasas saturadas y colesterol.	Mantener el peso corporal adecuado.
Consumir productos lácteos bajos en grasa, pollo, pescado y carne magra.	Para bajar de peso, cuando sea necesario, seguir una dieta hipocalórica, preferiblemente dietas hipocalóricas equilibradas (tipo mediterráneo).	Consumir grasas insaturadas (preferiblemente monoinsaturadas y evitar el exceso de poliinsaturadas) de verduras, pescado, legumbres, frutos secos y similares.	Mantener una dieta variada y rica en verduras, frutas y alimentos con poca grasa láctea.
Controlar el aceite culinario.			Consumir pescado azul (2 veces/semana).
Comer 4-5 veces/día.	Evitar largos periodos de ayuno.		Disminuir el consumo de sal y alcohol.
Evitar largos periodos de ayuno.	Comer alimentos magros.		Controlar el aceite culinario.
Hacer ejercicio (al menos 30 min/día).	Controlar el aceite culinario.	Mantener el peso corporal adecuado.	Hacer ejercicio (al menos 30 min/día).
	Hacer ejercicio (al menos 30 min/día).	Controlar el aceite culinario.	
		Hacer ejercicio (al menos 30 min/día).	

Fuente: Sánchez-Muniz (2012). Para niños y adolescentes ⁽¹⁾ usar tablas percentiladas nacionales en función del sexo y la edad (Fundación Faustino Orbeago Eizaguirre); ⁽²⁾ Mantener los niveles de colesterol, colesterol LDL, y triglicéridos <175mg/dL, <110 mg/dL, and <100 mg/dL, respectivamente (American Academy of Pediatrics, 1998); ⁽³⁾ tablas percentiladas nacionales en función del sexo y la edad (Écija y Vázquez, 2001). IMC, Índice de masa corporal.

Tabla 7. Efecto de la energía, macronutrientes y otras sustancias sobre diferentes factores de riesgo cardiovascular.

	TC	LDLc	HDLc	TG	Presión arterial	Agregación	Disfunción Endotelial	Oxidación	Otros
Energía	↑↑		↑	↓			↓		↑Peso corporal
Grasa	↑↑	↑?	↑		↑?		↓		↑Factor VII
Ácidos grasos saturados (C12-C16)	↑↑↑	↑↑↑	↑		↑	↑	↑	↓↓	↑Resistencia insulina
Ácidos grasos monoinsaturados	↓↓	↓↓	↑		↓		↓	↓?	↓Fibrinólisis; ↓PAI
Ácidos grasos poliinsaturados n-6	↓↓↓	↓↓↓	↓↓		↓*	↓*	↓	↑↑	↑
Ácidos grasos poliinsaturados n-3	↓?		↑	↓↓	↓↓	↓	↓	↓?	
Ácidos grasos <i>Trans</i>	↑	↑	↓	↑	↑?	↑?			↑Lp(a); ↑Resistencia insulina
Colesterol	↑	↑	↑ _w						
Alcohol*	↓	↓	↑	↓	↓	↓	↓	↓↓	Varios efectos
Carbohidratos digeribles			↓	↑↑**	↓	↓	↓	↓↓	**Resistencia insulina
Proteína Vegetal/Pescado	↓		↑	↓			↓		↑(NO)
Proteína animal	↑	↑					↓		
Fibra	↓	↓			↓				
Fitosteroles	↓↓	↓↓					↓	↓?	↓Antioxidantes
Folato/ vitamin B ₁₂ /Vitamin B ₆						↓?	↓		↑Homocisteína
Vitamina E	↓?					↓	↓	↓	
Ca	↓				↓				
Cociente Zn/Cu	↑	↑							
Polifenoles*	↓	↓	↑	↓	↓	↓	↓	↓↓	La mayoría <i>in vitro</i>
Café	↑↑***	↑↑***	↓***	↑↑***	↓?	↓?		↓↓	

Fuente: Sánchez-Muniz y cols. (2013). El número de flechas sugieren la magnitud del cambio (Opinión informativa de los autores). *Alto consumo; wEfectos en mujeres; **Fructosa; ***Cafestol y Kawheol (diterpenos del café); ↓? o ↑?, Evidencia científica limitada; TC, colesterol total; LDLc colesterol transportado por LDL; HDLc, colesterol transportado por HDL; TG, triglicéridos; PAI, factor inhibidor del activador del plasminógeno; Lp(a), lipoproteína (a).

1.2.1. Energía.

El consumo excesivo de energía está directamente relacionado con la obesidad, el síndrome metabólico y las modificaciones del perfil lipoproteico (Sánchez-Muniz y cols., 2013; Sánchez-Muniz, 2016). El control de peso contribuiría a mejorar la resistencia a la insulina, que es un factor clave en el síndrome metabólico en el que confluye también la obesidad, la dislipemia, la hiperglucemia e hipertensión, contribuyendo significativamente al riesgo cardiovascular (Serrano-Ríos y cols., 2011). Además, tanto la obesidad como el síndrome metabólico y sus componentes tienen su origen en un cuadro inflamatorio (Serrano-Ríos y cols., 2011).

Otro factor dietético importante es la cantidad de grasa consumida y su contribución a la energía total. En algunos pacientes una marcada disminución en la cantidad de grasa ingerida aumenta los niveles séricos de TG y disminuye las concentraciones de HDLc y LDLc (Schaefer, 2001) (Tabla 7). Las pautas dietéticas actuales recomiendan una contribución de las grasas a la energía total en el intervalo de 20 a 35% (FAO/OMS 2010)

1.2.2. Ácidos grasos.

Dentro de los lípidos se encuentran los TG, fosfolípidos y esteroides, como el colesterol. Los TG son la forma más común de almacenar grasa. Su alta densidad de energía y baja hidrosolubilidad los convierten en la fuente lipídica de energía más importante de los alimentos y la principal forma de almacenamiento de energía en el tejido adiposo (Bangert, 1995). Aunque los ácidos grasos presentan multitud de formas y estructuras – ramificados, no ramificados, de cadena impar o par, saturados, insaturados, con simonomías geométricas y posicionales- para facilitar la lectura de esta sección, se hablará de AGS, AGM y AGP. , con especial mención de los ácidos grasos de la familia omega-6 y omega-3.

1.2.2.1. Ácidos grasos saturados.

La mayoría de las grasas animales son ricas en AGS de cadena larga (igual o superior a 12 C), aunque algunos aceites vegetales también contienen porcentajes elevados de AGS.

Los AGS de cadena corta y media, presentes principalmente en los productos lácteos, promueven efectos contradictorios sobre los niveles séricos de colesterol y TG (Sáyago-Ayerdi y cols., 2008). Los AGS de cadena larga más abundantes son el ácido palmítico, seguido del esteárico, mirístico y láurico. El ácido esteárico tiene poco efecto sobre la concentración de colesterol plasmático, mientras que el mirístico y palmítico son potentes hipercolesterolemiantes (Mensink y Katan, 1992; Sánchez-Muniz y cols., 2013).

Los AGS aumentan las concentraciones de LDLc reduciendo los niveles y la actividad de los receptores para LDL (Dietschy, 1998; Sánchez-Muniz y cols., 2002). Cuando el colesterol de la dieta se mantiene constante, AGS *vs.* AGM y AGP *vs.* hidratos de carbono, también aumentan los niveles de HDLc, tanto en animales como en humanos (Brousseau y cols, 1993; Cuesta y cols., 1998). Pero también hay que tener en cuenta que los AGS presentan una baja susceptibilidad a la oxidación con lo que las LDL, al tener una mayor concentración de AGS, tendrán un bajo nivel de peróxidos (Cuesta y cols., 1998; Mata y cols., 1997). Además, una dieta rica en AGS *vs.* una dieta mediterránea rica en AGP, o la dieta del 'National Cholesterol Education Program paso 1' (NCEP-1) rica en hidratos de carbono, reduce la captación de glucosa por parte de las células promoviendo resistencia a la insulina (López-Miranda y cols. 2010; Pérez-Jiménez y cols., 1998). Por otra parte se ha demostrado que ingestas de alimentos ricos en AGS incrementan la presión arterial (MacLver y cols., 1990).

Las recomendaciones de ingesta de AGS son de <10%En para la población en general (FAO/OMS, 2010) y <7%En para los individuos con hipercolesterolemia (Krauss y cols., 2000)

1.2.2.2. Ácidos grasos monoinsaturados.

Numerosas investigaciones han mostrado que sustituir en la dieta los AGS por AGM produce efectos hipocolesterolemiantes (Brousseau y cols., 1993; Cuesta y cols., 1998). En estudios humanos se encuentra que la sustitución de AGS por AGM no reduce los niveles LDLc y/o HDLc tanto como los (López-Miranda y cols., 2010). Los datos globales indican que los AGM no bajan tanto los niveles de HDLc y LDLc como lo hacen los AGP respecto a los AGS (Brousseau y cols. 1993; Cuesta y cols., 1998). Además, los AGM

tienden a elevar los niveles de HDLc cuando sustituyen a los AGP de la familia omega-6 (Sánchez-Muniz y cols., 2013).

Katan y cols., (1997) crearon cierta polémica cuando hablaron de las restricciones de la grasa en la prevención de ECV. Estos investigadores sugieren que una dieta relativamente rica en grasa (40%En) pero enriquecida en AGM (20%En) ofrecía una mayor protección ante la ECV que una dieta pobre en grasa (20%En). En un estudio secuencial de cuatro periodos, donde el único componente alimenticio sustituido fue el aceite culinario (una mezcla de aceite de girasol y aceite de oliva, aceite virgen extra, aceite de girasol alto oleico y oleína de palma) se observó que el perfil lipoproteico y el antitrombogénico mejoraron sensiblemente durante el periodo con aceite de oliva extra debido a su alto contenido en ácido oleico, seguido del periodo de aceite de girasol alto oleico (Sánchez-Muniz y cols, 1998).

1.2.2.3. Ácidos grasos poliinsaturados.

Los AGP, especialmente los de las familias omega-6 y omega-3, tienen una gran importancia nutricional. El término omega se refiere a la posición de la primera insaturación contando a partir del grupo metilo terminal de la cadena del ácido graso (Sánchez-Muniz, 2003). El ácido linoleico (18:2 n-6) y el ácido α -linolénico (18:3 n-3) son los ácidos grasos esenciales de las familias omega-6 y omega-3, respectivamente.

Los aceites vegetales (donde se incluyen también los de semillas), excepto los aceites de coco y de palma, son ricos en AGP omega-6, especialmente en ácido α -linoleico (ALA). Dicho ácido graso tiene efecto hipocolesterolemizante y reduce tanto los niveles de LDLc como de HDLc. Sin embargo, el ácido araquidónico (20:4 omega-6) tiene un efecto casi nulo sobre las lipoproteínas plasmáticas (Papazafiropoulou y cols., 2012). Por otra parte, un alto consumo de ALA, si se compara con el ácido oleico, puede incrementar la oxidación de las LDL e inducir la inflamación y la adhesión molecular. Además una ingesta elevada de este ácido estimula la agregación plaquetaria produciendo TXA₂ (**Figura 5**) aumentando así el riesgo de ECV (López-Miranda y cols., 2010). También el ácido araquidónico, promueve la formación de PGI₂, un vasodilatador que podría considerarse como un factor protector frente a ECV (**Figura 5**) (Sánchez-

Muniz y cols., 2003), pero también de prostaglandinas de la serie 2 y leucotrienos de la serie 4 con efectos metabólicos y fisiológicos relevantes (Sánchez-Muniz y Bastida, 2013).

El ácido α -linolénico, ácido graso madre de la familia omega-3, es poco abundante en los alimentos que consumimos, encontrándose en cantidades relevantes en algunos aceites, como el de soja y chía, y en las nueces. Tiene unos efectos sobre las lipoproteínas muy parecidos a los del ALA (Lunn y Theobald, 2006).

Respecto a los ácidos grasos omega-3 de cadena muy larga, especialmente el EPA, que se encuentra sobre todo en el aceite de pescado, disminuyen los niveles de TG y los de las VLDL, e incrementa ligeramente los de HDL, mientras que los efectos sobre las LDL son contradictorios (Harris, 1997). Ingestas elevadas de EPA se asocian con una disminución de la agregación plaquetaria y de la presión sanguínea (Tabla 7). Las recomendaciones de la OMS (FAO/OMS, 2010; Sánchez-Muniz y Bastida, 2013) indican una ingesta de AGP entre 6 y 11%En.

1.2.2.4. Ácidos grasos *trans*.

En la actualidad, la industria alimentaria tiene como objetivo fundamental reducir al máximo el contenido de ácidos grasos *trans* en los alimentos procesados (Katan y cols., 1995). Estos ácidos grasos se producen, fundamentalmente, por hidrogenación parcial de aceites. En la actualidad, margarinas y otros aceites de uso, sobre todo industrial, contienen poca cantidad de ácidos grasos *trans* (fundamentalmente ácido elaídico, *trans* 18:1 omega-9). Como se observa en la tabla 7 el consumo de ácido elaídico, en comparación con el ácido oleico o el ALA, incrementa los niveles de LDLc y Lp(a) y reduce los de HDLc (Mensink y cols., 1992), e inducen resistencia a la insulina (Cascio y cols., 2012; Thompson y cols., 2011). Las recomendaciones actuales para el consumo de ácidos grasos *trans* se han fijado en <1% (FAO/OMS, 2010).

1.2.3. Colesterol.

Muchos estudios están demostrando que el colesterol de la dieta, en comparación con el de los ácidos grasos, tiene un papel secundario en la regulación de los niveles de colesterol sérico. De todas formas ambos actúan sinérgicamente sobre la colesterolemia

(Sánchez-Muniz y Nus, 2008). En la actualidad se sigue aceptando como objetivo de salud ingestas diarias de colesterol <300 mg (FAO/WHO, 2010).

1.2.4. Hidratos de carbono.

Los hidratos de carbono son componentes fundamentales de nuestra alimentación, su ingesta excesiva, sobre todo en forma de hidratos de carbono refinados o de alto índice glucémico, afectan al perfil lipoproteico (tabla 7). Se ha comprobado que la fructosa incrementa de manera importante los niveles de TG y de VLDL, disminuye los de HDLc e induce insulinoresistencia (Schaefer y cols., 2009; Bantle, 2009). Además, una dieta mediterránea con cantidades adecuadas de hidratos de carbono complejos y AGM estimula una mejor respuesta postprandial grasa y de glucosa (Pérez-Guisado y cols., 2008).

1.2.5. Proteínas.

El papel de las proteínas en el perfil lipoproteico y de los factores de riesgo cardiovascular es poco conocido y es menos relevante que el que tienen los ácidos grasos. Las proteínas procedentes de alimentos de origen animal elevan más el colesterol VLDL (VLDLc) y LDLc que las procedentes de alimentos de origen vegetal y de las proteínas de pescado. Esto parece ser debido a la diferencias en la composición de aminoácidos. Las proteínas de origen vegetal y las del pescado presentan un cociente lisina/arginina mucho menor que podría explicar, en cierta medida, estos efectos hipocolesterolemiantes (Vázquez y Sánchez-Muniz, 1994). Además, se ha sugerido que algunos oligopéptidos obtenidos de fuentes proteicas (leche, pescado, huevos, carnes) ejercen efectos antihipertensivos, muy probablemente a través de la inhibición que ejercen sobre la enzima convertasa de la angiotensina (Sánchez-Muniz y cols., 2013).

1.2.6. Minerales.

Los minerales ejercen efectos diversos sobre las ECV. Klevay estableció una hipótesis según la cual altos cocientes de Zn/Cu en la dieta serían hipercolesterolemiantes

(Klevay, 1975). Otras investigaciones han encontrado en sangre de cordón umbilical que el cobre, calcio, magnesio, hierro y cinc están correlacionados con los niveles de lípidos y lipoproteínas (Bastida y cols., 2000).

Mientras que el selenio protege las lipoproteínas de la oxidación, el hierro y el cobre han sido utilizados en estudios *in vitro* para promover la oxidación de las LDL y otras lipoproteínas (Ghaffari y cols., 2011). Otros minerales tienen un papel importante en la regulación de la presión arterial. A este respecto, especial mención merecen el sodio y el potasio. Ingestas elevadas de magnesio y calcio disminuyen la presión arterial (Sánchez-Muniz y cols., 2013b). El cromo en la dieta disminuye la colesterolemia y mejora la sensibilidad a la insulina (Albarracín y cols., 2007).

1.2.7. Vitaminas.

Las vitaminas, particularmente las hidrosolubles, son fundamentales para una buena metabolización de hidratos de carbono, grasa, proteínas y alcohol. Sin embargo no abundan los estudios que relacionan cambios en el perfil de vitaminas con los niveles de lípidos y lipoproteínas plasmáticos o de otros factores de riesgo cardiovascular. Entre las vitaminas más estudiadas se encuentran las que tienen efecto antioxidante y las que modulan la concentración de tHcys. Así la combinación de las vitaminas B₁₂, B₆ y el ácido fólico pueden disminuir los niveles de tHcys (Albert y cols., 2008).

La vitamina E y la vitamina C son potencialmente buenas protectoras de ECV (Lee y cols., 2005), ya que una combinación de vitaminas E, C y carotenos mantiene en niveles bajos la oxidación de las LDL y por tanto el riesgo de aterogénesis. (Lee y cols., 2005). Aunque menos conocido, la vitamina D ejerce un importante papel protector frente a las ECV (Pilz y cols., 2011).

1.2.8. Otros compuestos.

En este apartado se destacará, fundamentalmente, aquellos compuestos con carácter antioxidante o hipocolesterolemiante. Entre los primeros se encuentran los carotenoides, flavonoides, polifenoles y compuestos azufrados (Gómez-Juaristi y cols., 2011). Entre los segundos, los esteroides de plantas, que disminuyen de manera marcada los niveles de LDLc y apo B, pero pueden tener efectos negativos ya que bloquean parcialmente la

absorción de carotenos, carotenoides y posiblemente tocoferol (Sánchez-Muniz y cols., 2009). Aunque al consumo de café se le atribuyen potentes efectos antioxidantes por sus polifenoles, debe señalarse que la presencia en cafés concentrados de los diterpenos kahweol y cafestol, incrementan significativamente los niveles de TG y LDLc (Carru y cols., 2011; Sánchez-Muniz y cols., 2013). Muchos compuestos bioactivos ejercen efectos moduladores sobre la concentración de citoquinas (TNF α) que afectarían al componente inflamatorio de las enfermedades degenerativas, como es la ECV (Gordillo Bastidas y Gordillo Bastidas, 2015).

1.3. La importancia de la carne en la dieta.

Entre los alimentos más aceptados por la población se encuentra la carne. A lo largo de la Historia la carne ha sido un alimento muy importante en la nutrición del ser humano. En la mayoría de las culturas se ha considerado un alimento de prestigio asociado con salud y prosperidad (Carbajal, 2005). Además, la ingesta de carne tuvo un papel decisivo en la evolución del ser humano. En el *Australopithecus* el paso de una alimentación exclusivamente vegetariana a una alimentación omnívora, donde se incluía el consumo de carne, fue primordial para el desarrollo intelectual de los homínidos, dando así un salto importantísimo en la evolución (Arsuaga, 2002).

El problema de una alimentación exclusivamente vegetal y/o frugívora reside en que la digestión es muy lenta y requiere un gran gasto de energía, por lo que es necesario ingerir alimento de forma casi continuada. Sólo algunos frutos con alto contenido en ácidos grasos –como las nueces– son muy energéticos.

Pero, según los fósiles encontrados en diferentes lugares, se sabe que los australopitecos también eran carroñeros. La capacidad de utilizar herramientas –palos, piedras– les permitía romper los huesos de otros animales y así acceder al tuétano que se encuentra en su interior y que es rico en colágeno. Con este insólito hecho se descubre que el interior de los huesos esconde una sustancia, el tuétano, que, además de ser muy sabrosa, proporciona más energía y nutrientes esenciales, lo que permite utilizar el tiempo que no se emplea en comer en realizar otras tareas (Arsuaga, 2002).

El primer australopiteco al que se le ‘ocurrió’ extraer el tuétano fue pronto imitado por sus congéneres más próximos pues, como sucede con todos los primates, estos vivían

en grupos sociales. Aquellos que decidieron seguir con esa práctica estaban mejor preparados para sobrevivir y, por tanto, tuvieron mayor probabilidad de procrear, siendo así su descendencia la que prevaleció.

Hay que tener en cuenta que en un mamífero el cerebro y el aparato digestivo con sus glándulas anexas son los órganos que en estado postprandial y reposo más contribuyen al gasto energético. El comer carne supuso un menor trabajo y tiempo global de la digestión y, por adaptación, que el tubo digestivo se acortara. De hecho, la longitud del intestino grueso más el intestino delgado es mayor en los herbívoros que en los carnívoros. La digestión de las proteínas y las grasas presentes en la carne no es tan compleja como la de la celulosa de los vegetales, con lo que el tiempo dedicado a la masticación a los propios mecanismos digestivos, absorptivos y fermentativos es más reducido.

En resumen, según Arsuaga (2002) la ingesta de carne supuso un ahorro de gasto energético en la digestión, que se utilizó para emplearlo en el cerebro, con las ventajas evolutivas que eso supuso. *"Lo que se ahorraba en tripas se gastaba en sesos"*.

1.3.1. Definición y composición de la carne.

Según el Código Alimentario Español (CAE) (1995) la carne es la parte comestible de los bóvidos, óvidos, suidos, cápridos, équidos y camélidos, sanos, sacrificados en condiciones higiénicas. Por extensión se aplica también a los animales de corral, caza de pelo y pluma y mamíferos marinos. Mención aparte es la de los despojos que, según el CAE, son las partes comestibles que se extraen de los animales y que no están comprendidas dentro del término canal (Sánchez-Muniz, 2004).

Según el Reglamento (CE) 853/2004, se establecen las siguientes definiciones:

Carne fresca: la carne que no ha sido sometida a procesos de conservación distintos de la refrigeración, la congelación o la ultracongelación, incluida la carne envasada al vacío o envasada en atmósfera controlada.

Preparados de carne: la carne fresca, incluida la carne que ha sido troceada, a la que se han añadido productos alimenticios, condimentos o aditivos, o que ha sido

sometida a transformaciones que no bastan para alterar la estructura interna de la fibra muscular ni, por lo tanto, para eliminar las características de la carne fresca.

Productos cárnicos: los productos transformados resultantes de la transformación de la carne o de la nueva transformación de dichos productos transformados, de modo que la superficie de corte muestre que el producto ha dejado de poseer las características de la carne fresca.

Los principales componentes de la carne son agua (60-80%), proteínas (16-25%) (40%, aproximadamente, de sus aminoácidos son esenciales) y grasa (1-30%). Sin embargo, estas proporciones varían dependiendo del animal, edad, sexo, alimentación y zona anatómica analizada (Dorado y cols., 1999). Esas diferencias se recogen en las tablas de composición de alimentos (Moreiras y cols., 2009) o en los programas informáticos relacionados, como el DIAL (Ortega y cols., 2004), para los diferentes tipos de carne y más específicamente para carne magra, semigrasa y chuletas. En cantidades pequeñas se aprecian sustancias nitrogenadas no proteicas (aminoácidos libres, péptidos, creatina, nucleótidos, etc.), hidratos de carbono, vitaminas (tiamina, niacina, retinol y vitaminas B₆ y B₁₂) y minerales de relevancia (Fe hemo y Zn de alta biodisponibilidad) y otros no menos importantes como Se, Na, K y Co (Chizzolini y cols., 1999). En la **Tabla 8** se resume la composición nutricional de los principales tipos de carne roja (vacuno y cerdo) en EEUU y España.

Por lo tanto, desde un punto de vista exclusivamente nutricional, la carne es una fuente importante de proteínas de elevado valor biológico y de minerales y vitaminas (Carbajal, 2005). También hay que tener en cuenta que son productos que por sus propiedades organolépticas son muy bien aceptados en la dieta y que se consumen abundantemente, de hecho la población española ha incrementado en los últimos años el consumo de carne y sus derivados a pesar de las recomendaciones de la OMS que sugieren un mayor consumo de alimentos de origen vegetal (Informe Mercasa, 2015).

Si atendemos a los datos de consumo en España las cantidades consumidas son considerables teniendo en cuenta las recomendaciones de la OMS. (**Figura 8**).

Tabla 8. Ejemplo de composición nutricional por 100 g de carne magra de vacuno y cerdo procedente de EEUU y España.

	VACUNO		CERDO	
	EEUU	España	EEUU	España
Energía (kcal)	126	131	144	155
Proteína (g)	21	20,7	21,2	20
Grasa (g)	4	5,4	5,9	8,3
AGS*	1,4	2,2	2	3,2
AGM*	1,6	2,5	2,7	3,6
AGP*	0,2	0,2	0,6	0,6
Niacina (mg)	6,2	8,1	4,8	8,7
Tiamina (mg)	0,1	0,1	1	0,9
Vitamina B ₁₂ (µg)	1,5	2	0,7	3
Hierro (mg)	1,8	2,7	0,9	1,5
Cinc (mg)	3,9	3,8	2	2,5
Selenio (mg)	26	3	32,4	14
Sodio (mg)	54	61	54	76
Potasio (mg)	323	350	384	370

* AGS, ácidos grasos saturados; AGM, ácidos grasos monoinsaturados; AGP, ácidos grasos poliinsaturados. Fuente: Delgado-Pando (2012).

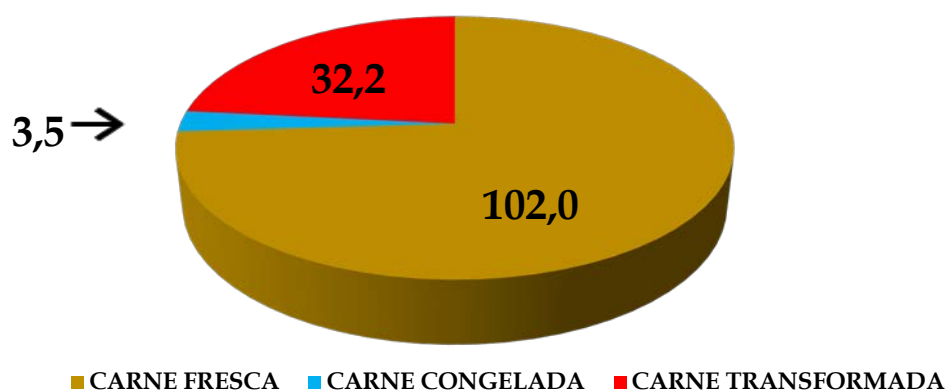


Figura 8. Consumo de carne (g/día) en los hogares españoles. Datos obtenidos de Informe Mercasa (2015).

1.3.2. Carne y salud. Epidemiología de enfermedades asociadas.

Si bien el término salud es amplio y no sólo engloba la ausencia de enfermedades sino también el estado de bienestar (OMS, 2003), en muchos casos se tiende a relacionarlo con la presencia de enfermedades degenerativas o de su riesgo, entre las que destacan por

su prevalencia actual las enfermedades cardiovasculares, la obesidad, la DMT2, el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas. Si bien las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo (obesidad, dislipemia, resistencia a la insulina, hipertensión, etc) ya se han tratado ampliamente en otras secciones de esta Tesis Doctoral, en este apartado se reseñará sucintamente algunas evidencias científicas de la relación del consumo de carne y sus derivados con el desarrollo y prevalencia de estas patologías. Aunque también hay otros factores relacionados con el estilo de vida –el sedentarismo, tabaquismo o consumo de alcohol– que influyen en este tipo de enfermedades (García-Quismondo, 2016; Sánchez-Muniz, 2016), se considera la ingesta de carne como un indicador de una dieta poco saludable.

Los elementos presentes en la carne que podrían resultar poco adecuados para la salud se pueden agrupar en cuatro grupos (Jiménez-Colmenero y cols., 2001; Delgado-Pando, 2012):

- a) Los presentes de forma natural en el propio animal (grasa, colesterol, residuos contaminantes)
- b) Aquellos que se añaden durante el procesamiento y sujetos a exigencias tecnológicas, microbiológicas o sensoriales (sal, nitritos, fosfatos).
- c) Los asociados al proceso tecnológico y/o el cocinado (bacterias, desinfectantes, compuestos tóxicos).
- d) Los que se desarrollan en el almacenamiento y la comercialización (productos resultantes de la oxidación lipídica, aminas biógenas).

Además en relación con el potencial papel negativo de la carne en la salud, Samraj y cols. (2014) han propuesto recientemente la hipótesis de la “xenosialitis” que relaciona la interacción entre un ácido siálico ‘aberrante’ y los anticuerpos circulantes contra ese ácido siálico. Esta interacción se traduce en una inflamación crónica que promueve carcinogénesis y también aterogénesis.

No obstante, debe reseñarse que mucha evidencia científica derivada de los estudios epidemiológicos no soporta los nueve criterios o cualidades que según Hill (1965) deben aportar los estudios observacionales. Estos criterios son: fuerza,

consistencia, especificidad, temporalidad, gradiente biológico, verosililitud, coherencia, experimentación y analogía.

También debe reseñarse que es casi imposible probar un efecto nulo de cualquier componente de la dieta, realizando siempre el mismo tipo de estudios y encontrando siempre los mismos factores de confusión. Por ello, el empleo de marcadores de ingesta próxima, a medio y largo plazo resulta fundamental, debiendo huirse de la información referida, ya que no indica de forma fiable sobre lo que se ingiere.

1.3.2.1. Enfermedad cardiovascular.

La carne contiene nutrientes beneficiosos (selenio, vitaminas del grupo B, ácidos grasos n-3), pero algunos estudios asocian a la carne, y sus derivados, con el riesgo de padecer ECV (Ashaye y cols., 2011; Sinha y cols., 2009). Sin embargo es complicado relacionar a un único alimento con una patología determinada (Hill, 1965; Klurfeld, 2015). De hecho los científicos usan análisis de patrones alimentarios más que alimentos aislados para determinar los riesgos de padecer ECV (Wyness, 2011).

El tipo y cantidad de grasa de la carne, así como también el contenido de sodio en el caso de los productos cárnicos, son los principales componentes de carne y derivados que consumidos en cantidades no adecuadas se asocian con el aumento del riesgo cardiovascular (Abete y cols., 2014).

1.3.2.2. Obesidad y diabetes mellitus tipo 2.

El papel de la carne y sus productos en el desarrollo de la obesidad es muy controvertido. Determinados productos cárnicos tienen un elevado contenido en grasa, pero también la composición proteica puede ejercer un efecto saciante que facilitaría la pérdida o el mantenimiento del peso corporal (Halton y Hu, 2004; Paddon-Jones y cols., 2008).

Aunque hay estudios que evidencian que las personas vegetarianas tienen un menor IMC que las no vegetarianas, esto puede deberse al estilo de vida que suele acompañar a los vegetarianos, más que a la alimentación en sí (Wyness y cols., 2011). En la actualidad conocemos que los individuos obesos, tienen pautas de comportamiento y hábitos alimentarios que se alejan de los objetivos nutricionales (AESAN ENIDE, 2011),

habiéndose exacerbado el consumo de productos industriales, carnes y derivados, mientras que se ha reducido el de productos de origen vegetal, lo que sin duda ha contribuido al empeoramiento de las características y composición de la grasa consumida (Sánchez-Muniz y cols., 2013; Sánchez-Muniz, 2016; Sánchez-Muniz y Sanz Pérez, 2014).

Por otra parte, existen varios estudios que asocian el consumo de carne roja con el desarrollo de DMT2, aunque no se consideran concluyentes (Aune y cols., 2009). Otros estudios más recientes vinculan esta enfermedad más concretamente con el consumo de carne procesada (Pan y cols., 2011). Otros autores asocian la presencia de sodio a la vinculación de consumo carne con DMT2 (Mannisto y cols., 2010). En cualquier caso no hay consenso a la hora de establecer qué cantidades son las que aumentan el riesgo de padecer esta enfermedad (Wyness y cols., 2011).

1.3.2.3. Cáncer.

Si bien en esta tesis no se han estudiado los efectos de la dieta sobre marcadores específicos o de riesgo de neoplasia, su relación con la obesidad (**Figura 1**; Jebb, 2004) y con el consumo de carne, requiere especial mención en esta introducción.

El término cáncer reúne una elevada diversidad de condiciones patológicas caracterizadas por un crecimiento incontrolado y desordenado de células que pueden hacerse ectópicas invadiendo y destruyendo tejidos (Flores Balcázar, 2015; Muriana, 2002). El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo. En España el 27% de las muertes por enfermedades no infecciosas se deben a esta enfermedad (OMS, 2001b).

También debemos resaltar que existen bastantes estudios que relacionan el estilo de vida y la dieta con el riesgo de padecer cáncer (Wyness y cols., 2011). Aunque esta relación es cuestionada por otros autores a la hora de dar por válida la citada relación (Klurfeld, 2015; Hill, 1965). El Fondo Mundial para la Investigación sobre el Cáncer ('World Cancer Research Fund', WCRF) junto con el Instituto Americano de Investigación del Cáncer ('American Institute for Cancer Research', AICR) llevan estudiando desde hace varios años la influencia de la dieta en la prevención del cáncer. En 2007 presentaron un segundo informe (el primero data de 1997) detallando las

evidencias científicas encontradas hasta el momento sobre el papel de los alimentos, la nutrición y la actividad física en la prevención del cáncer.

La relación de dieta y cáncer es controvertida, pero lo es aún más la posible vinculación del consumo de carne roja (y sus derivados) con la aparición de diversos tipos de cáncer. No obstante, el estudio de la WCRF y del AICR, propone reducir la ingesta de carne roja de manera que no exceda de los 500 g por semana, y un consumo reducido de carnes procesadas que tengan conservantes químicos (WCRF/AICR, 2007). En una editorial de la Sociedad Española de Nutrición (SEN) el profesor Salvador Zamora propone unas pautas de ingesta que se traducen en 14 raciones de carne y alimentos ricos en proteínas de origen animal a la semana (Zamora, 2016). A pesar de todo, el debate sigue abierto pues estudios más recientes descartan que se pueda asegurar la existencia de relación entre el consumo de carne roja y el riesgo de padecer cáncer colorrectal (Wyness, 2011; Ferguson, 2010; McAfee y cols., 2010).

La misma definición de carne roja y carne procesada (Farré y Frasquet, 2001; OMS, 2015) ya es motivo de debate. A todo esto hay que añadir que el tipo de cocinado es muy importante a la hora de determinar la ‘peligrosidad’ de algunos compuestos que se encuentran en este tipo de productos (Ordóñez Pereda y cols., 2008). Especial mención en este aspecto merecen los trabajos de Demeyer y colaboradores (2008, 2016), donde se hace una revisión de la relación entre consumo de carne y cáncer colorrectal y donde se sugieren ciertas pautas a seguir a la hora de cocinar este alimento, especialmente la carne procesada, para disminuir la presencia de las sustancias que son peligrosas (aminas heterocíclicas e hidrocarburos aromáticos policíclicos), así como utilizar variables en el procesamiento industrial que minimicen la producción de estos componentes relacionados con la aparición de cáncer colorrectal. Quizás, y teniendo en cuenta esto último, sería más adecuado cambiar la metodología del cocinado que evitar o reducir drásticamente el consumo de carne roja.

La propia OMS abrió un debate muy polémico en octubre de 2015 cuando emitió un comunicado acerca de la ‘peligrosidad’ del consumo de carne roja y de carne procesada (OMS, 2015). Fueron muchas las voces que se alzaron en contra de una información, para algunos, poco clara y que invitaba a la confusión, máxime cuando algunos medios de comunicación acudieron al sensacionalismo para elaborar titulares de dudoso rigor.

En cualquier caso los posibles efectos adversos de la carne roja pueden verse anulados o sustancialmente disminuidos con las apropiadas intervenciones tecnológicas de manera que este tipo de alimento sea mucho más saludable.

1.4. Alimentos funcionales.

El concepto de alimento funcional nace en Japón en los años 80 del siglo pasado. El ministro de Salud y Bienestar japonés establece el término FOSHU (Foods for Specific Health Use) en el año 1991 (Sánchez-Muniz, 2004). Los FOSHU (Alimentos de Uso Específico para la Salud, en español) son aquellos alimentos de los que se espera que ejerzan un efecto beneficioso específico sobre la salud, por adición de determinados constituyentes activos o por un efecto derivado de la supresión en los mismos de alérgenos alimentarios (Ashwell, 2002). Los efectos de tales adiciones o supresiones deben haber sido evaluados científicamente, y deberá solicitarse autorización para formular alegaciones relativas a los beneficios específicos que cabe esperar de su consumo. Para ser considerado FOSHU se requieren pruebas de que el producto alimenticio final, y no sus componentes individuales aislados, ejerza un efecto saludable sobre el organismo cuando se consume como parte de una dieta usual (Ashwell, 2002).

Otros organismos internacionales propusieron diferentes definiciones de alimento funcional. En la **Tabla 9** aparecen algunas de ellas.

Además, las autoridades japonesas añaden tres condiciones que deben cumplir este tipo de alimentos:

- a) Deben ser ingredientes de origen natural. En ningún caso se presentarán bajo una forma farmacéutica (comprimidos, cápsulas o polvos).
- b) Deben ser consumidos como parte de la dieta habitual.
- c) Su ingesta implica una mejora o regularización de un proceso o mecanismo biológico concreto para así prevenir o controlar una enfermedad específica.

Tabla 9. Definiciones de Alimento Funcional.

Ministro Japonés de Salud y Bienestar: Los FOSHU son alimentos de los que, basados en el conocimiento sobre la relación entre alimentos o componentes de los mismos y la salud, se espera que generen beneficios sobre la salud y puedan ser autorizados para llevar en su etiquetado una alegación que exponga que una persona que los use pueda esperar un beneficio sobre la salud a través del consumo de estos alimentos (Arihara, 2004).

FUFOSE: Se considera alimento funcional aquel que pueda demostrar de manera satisfactoria que afecta beneficiosamente a una o más funciones selectivas del organismo, además de aportar sus efectos nutritivos intrínsecos, de tal modo que resulta relevante para mejorar el estado de salud y bienestar y/o reducir el riesgo de enfermedad. Un alimento funcional debe seguir siendo un alimento y debe demostrar sus efectos en las cantidades normales en las que habitualmente se consume en la dieta: no es un comprimido ni una pastilla, sino parte de un patrón normal de alimentación (Diplock y cols., 1999)

Asociación Dietética Americana: Los alimentos funcionales son alimentos que aportan beneficios a la salud además de los nutrientes que contienen (Hasler y Brown, 2009).

FAO: Los alimentos funcionales deben ser alimentos con apariencia similar a los alimentos convencionales (bebidas, alimentos sólidos), deben consumirse como parte de la dieta habitual y contener componentes biológicamente activos con demostrados efectos fisiológicos además de poder reducir el riesgo de desarrollo de enfermedades crónicas y aportar sus nutrientes básicos (FAO, 2004).

FESNAD/SENC/CECU¹: Se consideran alimentos funcionales aquellos que, con independencia de aportar nutrientes, han demostrado científicamente que afectan beneficiosamente a una o varias funciones del organismo, de manera que proporcionan un mejor estado de salud y bienestar. Estos alimentos, además, ejercen un papel preventivo ya que reducen los factores de riesgo que provocan la aparición de enfermedades. Además deben consumirse dentro de una dieta sana y equilibrada y en las mismas cantidades en las que habitualmente se consumen el resto de alimentos (Instituto Omega 3, 2003).

¹Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética/Sociedad Española de Nutrición Comunitaria/Confederación de Consumidores y Usuarios.

El alimento funcional debe ser similar en apariencia al alimento convencional y los efectos fisiológicos beneficiosos sobre la salud han de estar demostrados (Howlett, 2008). La constatación científica de dichos efectos beneficiosos no solo ha de basarse en resultados estadísticamente significativos, además ha de poseer una importancia relevante desde el punto de vista biológico.

Por tanto, un alimento funcional puede ser natural o transformado mediante tecnología o biotecnología, pero siempre deben existir evidencias científicas que avalen su efecto funcional sobre sujetos con unas determinadas características patológicas o previas a padecer una enfermedad (Howlett, 2008). En la **figura 9** se muestra un esquema del patrón a seguir a la hora de diseñar y garantizar un alimento funcional.

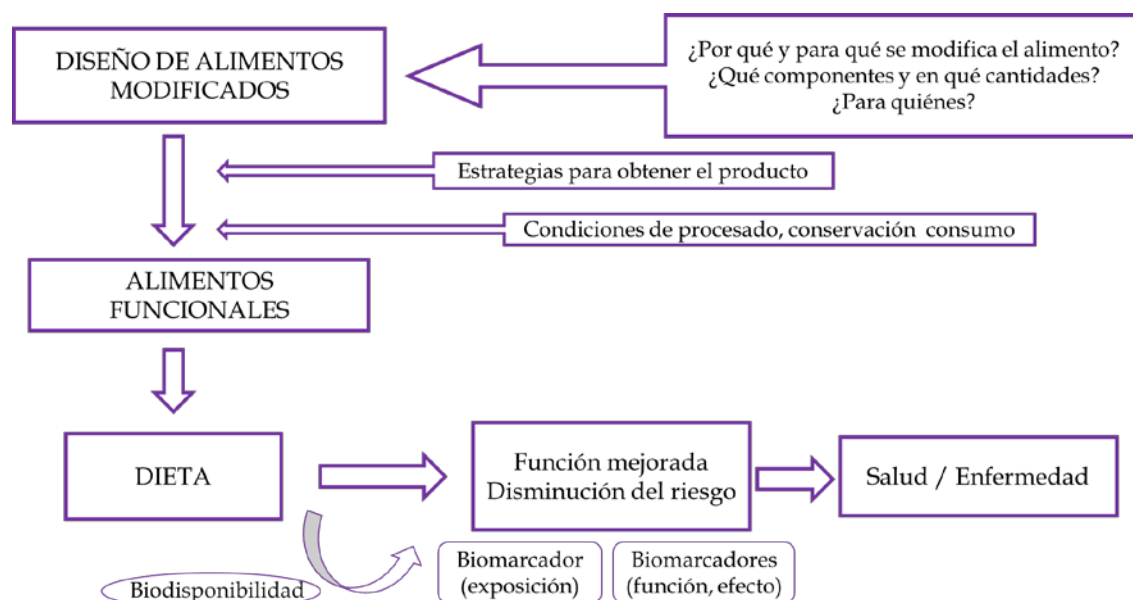


Figura 9. Alimentos funcionales. Diseño, comprobación de las propiedades funcionales y declaraciones de salud de los alimentos funcionales. Adaptado de Olmedilla-Alonso y Jiménez-Colmenero (2014).

De una manera esquemática se podría resumir que la obtención de un alimento funcional parte de un alimento tradicional que es modificado. La modificación puede consistir en:

- Eliminar algún componente con efectos fisiológicos adversos.
- Aumentar la cantidad de un componente con efectos fisiológicos beneficiosos.
- Adicionar un componente con efectos fisiológicos positivos.

- d) Aumentar la biodisponibilidad de uno o más de sus componentes para mejorar la asimilación de un componente beneficioso.
- e) Sustituir parcialmente un ingrediente con efectos adversos por otro con efectos beneficiosos.
- f) Mezcla de algunos de los puntos anteriores.

1.4.1. Productos cárnicos funcionales.

Anteriormente se ha mencionado la alta aceptación que tiene la carne y sus derivados en la población en general. Su elevada palatabilidad la convierte en un alimento estrella que se consume en grandes cantidades. Sin embargo, también se ha explicado el riesgo o los posibles efectos adversos en la salud que puede producir su ingesta. Nuestro equipo de investigación busca aunar la aceptación de la carne con las posibilidades que nos ofrece la tecnología para la obtención de productos cárnicos funcionales, de manera que se pueda paliar, al menos en parte, los aspectos negativos de la carne sin perder los positivos que este alimento posee.

Fundamentalmente existen dos tipos de estrategias para llegar a conseguir carne y productos cárnicos más saludables:

- a) Genéticas o nutricionales a nivel de producción animal.
- b) Reformulación de productos cárnicos.

En el presente estudio, objeto de esta Tesis Doctoral, se han empleado productos cárnicos reformulados. Esta estrategia es mucho más rápida que la intervención en la producción animal y se incide directamente en el producto que va a ser utilizado por el consumidor.

La reformulación de productos cárnicos consiste en alterar la composición de un producto cárnico optimizando los componentes que son beneficiosos para la salud del consumidor y/o limitando aquellos aspectos que puedan tener una influencia negativa en la salud (Olmedilla-Alonso y cols., 2013). Esta optimización puede realizarse o bien reduciendo los componentes perjudiciales (grasa, AGS, sal, nitritos, etc.) o bien incorporando compuestos bioactivos con efectos beneficiosos sobre la salud

(antioxidantes, AGM y AGP, etc.). Según el tipo de producto cárnico la composición también puede ser fácilmente alterada durante la preparación del mismo.

Si nos centramos en la reducción del contenido graso el producto final tendrá un poder energético menor. La cantidad de grasa de la carne influye en la proporción de ácidos grasos; la cantidad de AGS y AGM aumenta más que la de AGP si el contenido graso es elevado (Raes y cols., 2004). En la reformulación basada en este tipo de estrategia se emplean materias primas magras y cantidades adecuadas de agua, grasa (animal o vegetal dependiendo de la nueva composición), saborizantes y otros ingredientes sustitutivos de grasa; estos componentes tratados mediante procesos tecnológicos convenientes mejoran nutricionalmente el producto sin alterar significativamente las propiedades sensoriales y tecnológicas (Jiménez-Colmenero y cols., 2001). En la **tabla 10** se muestran algunos componentes de los productos cárnicos que pueden ser adicionados y de los que existe evidencia de su influencia favorable y desfavorable sobre la salud (Olmedilla-Alonso y cols., 2013).

De entre los distintos productos cárnicos susceptibles de ser mejorados en su composición, algunos resultan especialmente interesantes en relación con el desarrollo de alimentos más saludables. Entre ellos se encuentran productos tratados por calor como las salchichas tipo frankfurt y patés. Sin embargo, la composición lipídica de estos productos aconseja limitar su consumo. Por sus características (elevado grado de desintegración estructural y gran homogenización) estos productos son fácilmente susceptibles de ser sometidos a procesos de reformulación, lo que ayudaría a dotarlos de propiedades más convenientes en relación con la salud.

En el caso que nos ocupa la estrategia se ha centrado en la reducción de energía y grasa, sustituyendo esta última por una emulsión con un perfil lipídico mejorado. Con esta estrategia no solo se reduce la cantidad de grasa sino que, además, se mejora el perfil de ácidos grasos.

Tabla 10. Ejemplos de componentes saludables y no saludables a tener en cuenta en el desarrollo de productos cárnicos.

Función/Condición del objetivo (marcadores)	Componentes asociados con efectos saludables	Componentes asociados con efectos no saludables
ECV		
- Dislipemias	-AGM, n-3 AGP, CLA, fibra dietética, fitoesteroles, vitaminas C y E, péptidos bioactivos, histidil-dipéptidos, L-carnitina, licopenos.	- Grasa, AGS, grasas <i>trans</i> , colesterol
- Presión arterial	Péptidos bioactivos, vegetales/proteínas vegetales	
- Obesidad	CLA, fibra dietética, creatina	- Sodio
- Otros	Ácido fólico, vitaminas B ₆ y B ₁₂ , licopenos, luteína, selenio, taurina, Coenzima Q10, extractos de frutas, hierbas y especias ricas en flavonoides y compuestos fenólicos	- Grasa, AGS, grasas <i>trans</i>
Cáncer	Fibra dietética, ácido fólico, vitamina E, selenio, CLA, probióticos, histidil-dipéptidos, licopenos, extractos de frutas, hierbas y especias ricas en flavonoides y compuestos fenólicos	Nitritos (nitrosaminas), componentes de oxidación lipídica, fosfatos inorgánicos, aminas aromáticas policíclicas, hierro
Enfermedades óseas	Calcio, magnesio, L-carnitina	
Estado inmunológico	Probióticos, selenio, hierro	
Anemia (ferropénica)	Hierro	
Migraña y alergia		Aminas biogénicas Alérgenos (gluten, lactosa)
Crecimiento y desarrollo	Iodo	

Fuente: Olmedilla-Alonso y cols., 2013. CLA, conjugado del ácido linoleico; AGS, ácidos grasos saturados.

1.4.1.1. Grasa y energía.

La grasa tiene un poder energético muy elevado (9 kcal/g). La cantidad de grasa presente en la carne condiciona la proporción de ácidos grasos. Si aumenta el contenido graso de la carne se eleva el contenido de AGS y AGM, mientras que sube en menor medida el contenido de AGP (Raes y cols., 2004).

Debido a la elevada cantidad de lípidos presentes en salchichas y patés (20-40%) se pueden obtener estos mismos productos con un contenido graso mucho menor y con un perfil lipídico mejorado. Partiendo de materias primas magras se realiza una reformulación con cantidades adecuadas de agua, grasa (animal o vegetal), saborizantes y otros componentes sustitutos de la grasa. Mediante procesos tecnológicos adecuados el producto resultante presenta una mejora nutricional sin perder sus propiedades sensoriales (Jiménez-Colmenero y cols., 2001).

Como ya se ha comentado la composición de ácidos grasos es muy importante a la hora de mejorar un producto cárnico. Mientras que la grasa animal es rica en AGS, algunos aceites vegetales son ricos en AGP y AGM. No obstante, la carne de cerdo es rica en AGM (Moreiras y cols., 2009) y por tanto la posible incidencia negativa de su consumo estaría parcialmente reducida. También el aceite de pescado es rico en este tipo de ácidos grasos. Por lo tanto, sustituir parcialmente la grasa natural de los productos cárnicos por estos aceites ricos en ácidos grasos insaturados podría ser una manera de mejorar el perfil lipídico de dichos productos.

1.4.1.1.1. Aceite de oliva.

El aceite de oliva (fruto del olivo, *Oliva europea*) es un ingrediente esencial en la Dieta Mediterránea (Sánchez-Muniz, 2007), además es la fuente principal de grasa de esta dieta que ha sido objeto del reconocimiento internacional como modelo saludable de alimentación (Huang y Sumpio, 2008, Piscopo, 2009).

Son muchos los componentes que forman parte del aceite de oliva (calidad virgen extra), la mayoría son triacilglicerol pero también es rico en una gran variedad de compuestos con una alta capacidad antioxidante (Sánchez-Muniz, 2007). El ácido oleico es el principal ácido graso del aceite de oliva. El consumo de aceite de oliva conlleva una disminución del LDLc y un incremento del HDLc sanguíneos, además el aporte de

antioxidantes que supone su consumo ayuda a reducir la aterosclerosis (Ruiz-Canela y Martínez-González, 2011); también incrementa la sensibilidad a la insulina, disminuye la disfunción endotelial y la presión arterial (Covas y cols., 2009). Por todas estas características el aceite de oliva es muy utilizado en la reformulación de productos cárnicos, teniendo un papel importante como sustitutivo de la grasa animal.

1.4.1.1.2. Aceite de linaza.

El aceite de linaza se obtiene de la semilla del lino (*Linum usitatissimum*). Tiene un alto contenido en triacilgliceroles y antioxidantes (Nykter y cols., 2006). Tiene una baja cantidad de AGS, moderada de AGM y elevada de AGP. El principal ácido graso es el ácido alfa-linolénico que, entre sus efectos beneficiosos, disminuye el LDLc pero sin afectar los niveles de HDLc (Lunn y Theobald, 2006). Se ha demostrado el efecto protector de este ácido graso en las enfermedades coronarias, por su actividad anti-inflamatoria y por la reducción de la agregación plaquetaria y de la producción de tromboxanos (Li y cols., 2005).

Todos estos efectos sobre la salud hacen del aceite de linaza un buen ingrediente para mejorar el perfil lipídico de los productos cárnicos.

1.4.1.1.3. Aceite de pescado. Mezcla de aceites conteniendo aceites de pescado o ácidos grasos poliinsaturados omega-3.

El aceite de pescado se obtiene, mediante técnicas de purificación, como subproducto de la industria pesquera. Es una fuente muy importante de AGP n-3. Tiene un alto contenido en EPA y DHA, estos ácidos grasos ejercen efectos beneficiosos sobre la ECV ya que sus metabolitos más activos (**Figura 5**) tienen acciones positivas sobre la trombogénesis (Sánchez-Muniz y Bastida, 2013a)

Aunque los estudios al respecto no son concluyentes, parece que hay consenso para inferir que hay una asociación entre el consumo de pescado y el menor riesgo de padecer ECV. Este efecto cardioprotector recae sobre los AGP n-3 principalmente, sin negar el papel que puedan tener otros componentes del pescado (He, 2009).

Este tipo de aceite también se emplea como un instrumento para mejorar el perfil lipídico de productos cárnicos. En la actualidad se está investigando sobre la utilidad de incluir mezclas balanceadas de aceites en alimentos, con la finalidad de mejorar el perfil graso de estos y acercar la composición de la dieta a los objetivos nutricionales y a las últimas recomendaciones sobre ingesta de ácidos grasos esenciales (Delgado-Pando y cols., 2010; Delgado-Pando y cols., 2011; Sánchez-Muniz y Bastida, 2013a).

1.4.2. Evaluación del efecto funcional. Biomarcadores.

Es complicado asegurar que las modificaciones de un alimento son las responsables de un beneficio específico en la salud –al igual que relacionar directamente un efecto adverso con un alimento concreto– (Klurfeld, 2015). Son muchos los factores que interactúan; para identificar la causalidad de un componente de la dieta con una enfermedad hay que tener en cuenta: la plausibilidad biológica, la consistencia de los resultados y la relación dosis-respuesta (Olmedilla-Alonso y Granado-Lorencio, 2004), siendo la plausibilidad biológica la probabilidad de que, o el punto en el cual, se demuestra un efecto causal entre el alimento (componente) y el alegado efecto fisiológico o psicológico en humanos, el cual a su vez, es coherente con los conocimientos biológicos previos (Gallagher y cols., 2011).

En la **figura 10** se muestran las etapas del proceso que tiene lugar desde la ingesta de un alimento hasta la valoración del efecto que su consumo produce en las funciones del organismo humano o en el nivel de riesgo de enfermedad crónica

Un biomarcador es una característica medida y evaluada objetivamente como indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas farmacológicas a una intervención (Atkinson y cols., 2001). Los biomarcadores pueden describir un riesgo, una exposición o los efectos intermedios de un tratamiento; son criterios de valoración indirectos pero que aportan una información veraz (Micheel y Ball, 2010). Sin embargo, no se pueden confundir con criterios de valoración o factores de riesgo

Las enfermedades crónicas, como puede ser la ECV, son multifactoriales en su origen y en su desarrollo. Si se pretende estudiar estas enfermedades en el contexto relacionado con la dieta es necesario utilizar biomarcadores que evalúen el efecto del consumo de un alimento bajo unas condiciones muy concretas. Lo ideal es que el

biomarcador aporte información sobre la fase preclínica de la enfermedad en la que la intervención dietética sería eficaz (Olmedilla-Alonso y Jiménez-Colmenero, 2014).

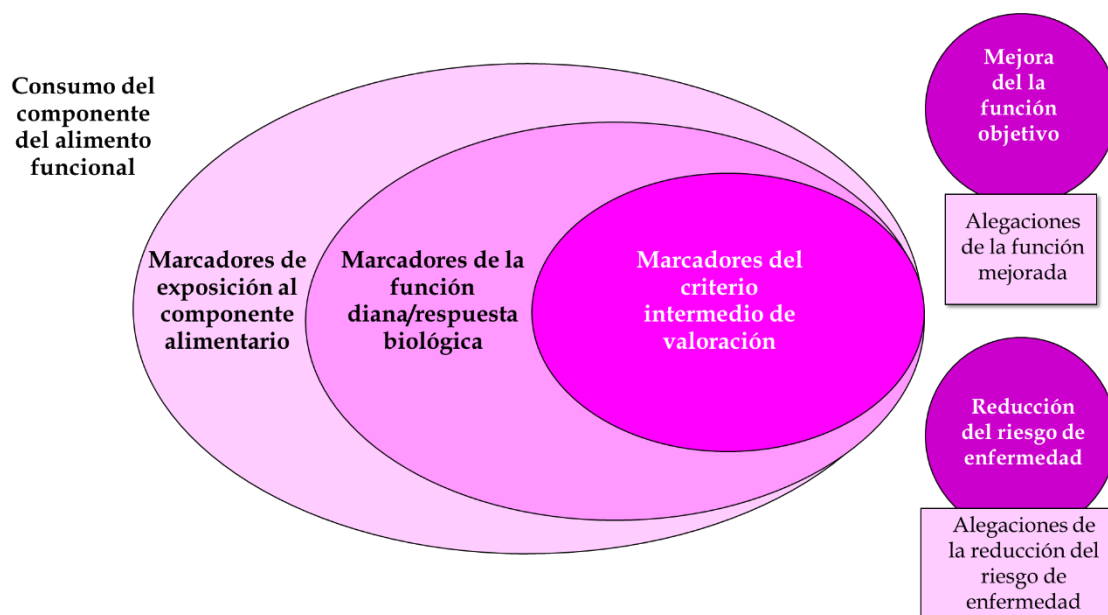


Figura 10. Biomarcadores relevantes en la valoración de los alimentos funcionales, adaptado de Diplock y cols., 1999.

Los biomarcadores valoran características del individuo y como medidas que son están sujetas a parámetros de calidad (precisión, exactitud, viabilidad, reproducibilidad, controles de calidad). Por otra parte, los criterios de valoración pueden abarcar desde algo que el individuo estudiado experimenta –o una variable relacionada con esa sensación experimentada– hasta sucesos que impactan en la vida de dicho individuo (Micheel y Ball, 2010). En cambio, los factores de riesgo serían variables que predicen resultados en grupos de población e incluyen diversos biomarcadores, así como también factores sociales y ambientales que interactúan entre sí.

Si un biomarcador está involucrado directamente en un suceso se le considera un factor; si representa un suceso correlacionado se le considera un indicador. Los biomarcadores relevantes para valorar los alimentos funcionales (Combs y cols., 2013)) se clasifican en función de su relación con:

- a) La exposición al componente del alimento en estudio, valorado en suero, heces, orina o tejidos. Estos biomarcadores pueden indicar la biodisponibilidad de un componente presente en un alimento.
- b) La función diana o respuesta biológica observada tras la exposición a un constituyente específico de la dieta. Los biomarcadores de esta categoría dan

una idea del efecto de un componente de un alimento sobre una función fisiológica concreta.

- c) Un objetivo intermedio que refleje una mejora en el estado de salud-bienestar o una reducción del riesgo de enfermedad.

Los biomarcadores pueden originar a su vez otro tipo de datos cuando se utilizan en fórmulas –calculadas según unos patrones establecidos y documentados– que añaden una información complementaria. Así podríamos clasificar los biomarcadores en directos (la medida directamente obtenida) e indirectos (datos obtenidos a través de un cálculo algebraico).

Son diversos los biomarcadores en función del tipo de enfermedad que se quiera evaluar. En el estudio objeto de esta Tesis Doctoral se utilizaron marcadores encaminados a valorar el estado de salud de personas en riesgo de padecer ECV.

En la **tabla 11** se resumen las características metodológicas y biológicas de diversos biomarcadores en relación con la ECV (Mensink y cols., 2003). Muchos de ellos, particularmente los bioquímicos, ya se han tratado en apartados anteriores, no obstante haremos una breve reseña de aquellos no explicados en profundidad tales como los antropométricos y de dieta.

1.4.2.1. Biomarcadores antropométricos.

La antropometría es un conjunto de mediciones que permiten estudiar la variación de las dimensiones físicas y la composición corporal de un individuo en distintas edades y grados de nutrición. Por lo tanto estas medidas nos dan información muy valiosa para conocer el patrón de distribución de la grasa corporal que está estrechamente relacionada con ECV.

Son muchas las medidas que se pueden realizar para conocer el patrón de distribución de la grasa corporal: pliegues cutáneos, peso, perímetros de brazo, cintura y cadera, etc. A continuación se hará hincapié en los más importantes.

Tabla 11. Características metodológicas y biológicas de diversos marcadores relacionados con la ECV. Adaptado de Mensink y cols. (2003).

BIOMARCADOR	CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS	CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS	OTROS ASPECTOS
CT, LDLc, HDLc	Excelente precisión, validez y reproducibilidad. Gran variedad de métodos Facilidad para medir en muestras almacenadas	Presentes en la sangre de todos los humanos. Relativamente estables. Los niveles varían en función de muchas variables genéticas, fisiológicas y ambientales.	
Coagulación y fibrinólisis	Buena validez de precisión y reproducibilidad para varias mediciones de antígeno.	Presente en el cuerpo humano en cualquier etapa de la vida y estado fisiológico, pero la concentración o la actividad varía en función de las variables genéticas, fisiológicas y ambientales.	
Homocisteína	Excelente precisión, validez y reproducibilidad. Gran variedad de métodos de análisis. Químicamente estable por lo que se puede medir en muestras de plasma correctamente almacenadas.	Presente en la sangre de todos los seres humanos en todo momento y en todos los estados fisiológicos, pero su concentración es variable.	
PCR	Método ELISA	Informa de manera temprana un estado preinflamatorio	
TNF α	ELISA	Se encuentra principalmente en el tejido adiposo.	
Presión arterial	Precisión y reproducibilidad dependiente del tipo de aparato utilizado La capacidad y preparación del evaluador puede influir en la medida. Puede ser falsamente alta por el efecto 'bata-blanca'	Los niveles varían en función de las variables genéticas, fisiológicas y del entorno La presión arterial se incrementa con los años.	
Peso corporal	Fácilmente evaluable Cuando se realizan varias medidas deben hacerse en la misma báscula	No se distingue entre masa muscular y grasa Medida aproximada de las reservas totales de energía del cuerpo Los cambios van paralelos al balance energético	Barato y fácil de medir
IMC	Índice del peso y la estatura La medida más útil para calcular el sobrepeso/obesidad Gran variación interindividual	Medida de la obesidad No distingue entre masa muscular y grasa	Barato y fácil de medir Debe ser complementado con medidas de perímetros para evaluar la grasa corporal
Índice cintura-cadera	Índice de la distribución de la grasa abdominal Fácilmente medible con una cinta métrica	Asociado a la grasa visceral Relacionado con marcadores intermedios de resistencia a la insulina Cortes específicos según edad, género y etnia	Barato y fácil de medir Error en la medida de grasa corporal de un 7%
Bioimpedancia	Medida de la resistencia eléctrica. La grasa corporal es una medida indirecta	Asociado a marcadores de resistencia a la insulina	Diferencias importantes entre distintos aparatos.

1.4.2.1.1. Perímetro de cintura.

El perímetro de cintura es un marcador tremendamente discriminante relacionado con el síndrome metabólico y con la obesidad androide o abdominal. Es un parámetro antropométrico muy bien aceptado como indicador de riesgo de ECV por su directa asociación con el aumento de la grasa abdominal (Guize y cols., 2008). Además de la correlación por la acumulación de grasa perivisceral es fácil de medir y de interpretar a pesar de la gran variabilidad entre unas poblaciones y otras, aspecto este último que la hace difícil de estandarizar.

El perímetro de cintura presenta correlación con la grasa corporal y la abdominal total y con la abdominal subcutánea (Lean y cols., 1996). Su relación con la obesidad y el riesgo de ECV ya ha sido explicada en el apartado 1.1.2.1.

1.4.2.1.2. Índice cintura/cadera.

El índice cintura/cadera es aceptado como un buen indicador de la obesidad central (abdominal o androide) y, aunque no están claramente definidos los valores a partir de los cuales se observa un aumento del riesgo de ECV, se han propuesto como valores delimitadores del riesgo, >1 en varones y $> 0,85$ en mujeres. Si bien este índice no permite diferenciar si se trata de una acumulación perivisceral o subcutánea.

1.4.2.1.3. Índice de conicidad.

El índice de conicidad (IC) se utiliza para evaluar la adiposidad abdomino-visceral teniendo en cuenta que incluye el perímetro de la cintura ajustado respecto del peso y la talla del sujeto en cuestión. Los valores se encuentran entre 1,0 y 1,73.

1.4.2.1.4. Índice masa corporal.

Los comités internacionales de expertos (OMS, 1998) y los consensos de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO, 2000) recomiendan el empleo de datos antropométricos, para la clasificación corporal individual y colectiva, especialmente el

IMC. La relación de este índice con la obesidad y el riesgo de ECV ya ha sido explicado previamente en el apartado 1.1.2.1.

El punto de corte para definir y clasificar la obesidad es arbitrario, y por tanto susceptible de cambios. Han sido varias las sociedades nacionales e internacionales que han propuesto tablas para ello. En la **tabla 2** se muestra la clasificación según el IMC realizada por el Consenso Español para la Evaluación de la Obesidad (SEEDO, 2000).

1.4.2.1.5. Peso ideal

El peso ideal sería el peso que implica un menor riesgo de mortalidad o una mayor expectativa de vida. En 1985 se realizó en Montreux (Suiza) la primera Conferencia Internacional sobre control de Peso (Aranceta y Serra, 2006) y se concluyó que la definición más adecuada a este concepto viene determinada por un IMC entre 20 y 25 kg/m².

Se considera dentro de la normalidad los valores comprendidos entre 90-110%, sobrepeso para los valores comprendidos entre 110-120% y obesidad si superan 120%.

1.4.2.1.6. Bioimpedancia

La bioimpedancia es un método de análisis de la composición corporal, se basa en una propiedad física del cuerpo humano: su capacidad para conducir la corriente eléctrica. Es una técnica basada en la variación que experimenta una corriente alterna –de una intensidad suficientemente pequeña para no ser percibida por el individuo en cuestión– al pasar por el organismo (Kyle y cols., 2004).

La conductividad de un organismo depende de su contenido en agua y electrolitos, mientras que la grasa corporal actúa como oposición al paso de dicha corriente. Basándose en esta técnica se puede calcular el porcentaje de grasa corporal.

En la **tabla 12** se establecen los valores de referencia para la grasa corporal en adultos (Rodríguez-Rodríguez y cols., 2011)

Tabla 12. Valores de referencia según la grasa corporal.

	Mujeres	Varones
Normopeso	20-30%	12-20%
Sobrepeso	31-33%	21-25%
Obesidad	>33%	>25%

Fuente: Rodríguez-Rodríguez y cols., 2011.

1.4.2.2. Valoración nutricional.

Con la finalidad de conocer si una dieta es correcta y ejercerá los efectos esperados se utilizan ciertos marcadores relacionados con el consumo de macronutrientes y otros compuestos de dicha dieta, no debiendo olvidar que también el estudio de hábitos nutricionales, entre los que se encuentran las apetencias, aversiones y adherencias a perfiles dietéticos definidos (dieta mediterránea, dieta occidental, dieta atlántica, etc.). Por ello debe valorarse la adecuación de la dieta a las ingestas recomendadas de energía y nutrientes, así como conocer tanto el perfil calórico como lipídico de la misma y relacionarla con los objetivos nutricionales que marcan sociedades científicas (SENC, FAO, OMS, etc.). Aunque ya se ha comentado, se acepta que el perfil calórico más correcto sería el de una dieta que aportara 50-55% En de hidratos de carbono, 25-35% En de grasa, 10-15% En de proteína y menos del 10% En de alcohol etílico. Respecto al perfil lipídico conviene tener en cuentas los aspectos actuales que señala la OMS (FAO/WHO, 2010). Igualmente la dieta debe tener un contenido en fibra superior a 25 g/día o superior 10 g/1000 kcal (Sánchez-Muniz). Otros índices nutricionales de utilidad para la valoración nutricional sería el cociente n-6/n-3, el índice AGS/hidratos de carbono, la calidad del hierro, la relación piridoxina/proteínas, vitamina E/AGP, o la relación calcio/fósforo (Ortega y cols., 2004). De indiscutible valor es la valoración global de la dieta, entre los que destacan dos índices: el índice de adherencia a la dieta mediterránea y el índice de alimentación saludable (IAS). Aunque de forma extensa en el apartado "Materiales y Métodos" se comentarán los detalles de este índice, cabría señalar que se basa en una escala de 100 puntos confeccionada con 10 componentes, cinco que atañen a ingredientes de la dieta y cinco a concentraciones de riesgo para obesidad y ECV. Las dietas con puntuaciones de IAS <70 son indicativas de dietas "inadecuadas", mientras

que aquellas con puntuaciones ≥ 70 se consideraron "adecuadas" (Norte Navarro y Ortiz Moncada, 2011).

Otro de los criterios utilizados para la valoración global de la calidad de la dieta es la adherencia a la dieta mediterránea. Aunque existen muchas escalas para valorar esta adherencia, en la actualidad muchos estudios han aceptado la escala de 14 puntos, definida en el estudio PREDIMED (Estruch y cols., 2006; Salas-Salvadó y cols., 2011). Gesteiro y cols., utilizaron el punto de corte de 7 en una escala de 13 para definir adecuada adherencia a dieta mediterránea en el embarazo (Gesteiro, 2015). Martínez-Sesmero utilizó en adolescentes la escala de PREDIMED pero eliminando el consumo de alcohol en adolescentes (Martínez-Sesmero, 2012). Dado que dicho índice no se valoró en esta Tesis Doctoral, no se insistirá más en el concepto.

INTERÉS DEL ESTUDIO, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. INTERÉS DEL ESTUDIO, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

2.1. Interés del estudio

Recientemente, se ha reconocido que la dieta y el estilo de vida juegan un papel central en la prevención y tratamiento de diversos procesos patológicos entre los que destacan las enfermedades cardiovasculares (OMS, 2016). Teniendo en cuenta la fuerte asociación dieta-enfermedad, la sociedad demanda productos que además de un valor nutricional le aporten beneficios a su estado de salud y ayuden a conseguir una nutrición personalizada y de precisión (Corella y cols., 2016). Por ello, el diseño de dietas y alimentos con un perfil más correcto en grasa y ácidos grasos constituye hoy en día una línea de investigación y actuación muy importante.

La evidencia científica disponible hasta la fecha señala la necesidad de aportar alimentos con un menor contenido graso y energético dada la creciente prevalencia de sobrepeso/obesidad en nuestra población, que conduce a alteraciones metabólicas y comorbilidades asociadas importantes (OMS, 2016). Además, es evidente que algunos aceites o sus ácidos grasos constituyentes muestran efectos beneficiosos sobre marcadores antropométricos, el metabolismo lipoproteico, agregación plaquetaria y trombogénesis, y homeostasis de la glucosa (Hill y cols., 2007; Delgado-Pando y cols., 2013; Sánchez-Muniz y cols., 2003; Martín de Santa Olalla y cols., 2009) lo que, teniendo en cuenta el origen y naturaleza de las ECV (ver Introducción, sección 1.1), presenta interés indiscutible en la prevención y tratamiento de las mismas.

Nuestro grupo viene diseñando e investigando sobre los efectos del consumo de matrices cárnicas a las que se añadieron diferentes compuestos e ingredientes habiendo encontrado efectos relevantes en diferentes aspectos de la salud cardiovascular (Canales y cols., 2010; Delgado-Pando y cols., 2013). Por todo ello, se considera que puede ser de gran interés estudiar un alimento o grupo de alimentos, que a la vez de ser atractivo para el consumidor, contribuya a mejorar su calidad de vida y estado de salud. El planteamiento tiene aún mayor interés teniendo en cuenta que ofrece alternativas, más acordes con los objetivos nutricionales y las recomendaciones de salud, a productos de consumo frecuente que, siendo esenciales en una dieta equilibrada, de manera paulatina ven deteriorada su imagen al ser asociados con el riesgo de padecer determinadas enfermedades. Además, el consumo de cárnico funcional con un perfil graso mejorado, debido a su valor nutricional y propiedades, contribuiría a aumentar la oferta de

alimentos para la población mundial y población con riesgo cardiovascular incrementado.

2.2. Hipótesis

El consumo de cárnicos funcionales con menor contenido energético y con un perfil graso mejorado disminuye el riesgo cardiovascular al influir positivamente sobre diferentes marcadores antropométricos (IMC, porcentaje de grasa corporal, índice de conicidad), marcadores de riesgo cardiovascular clásicos y emergentes (LDLc, LDLox, Lp(a), apo A1 y apo B, AE, tHcys, TNF α , presión arterial), coagulación sanguínea y trombogénesis, y sobre marcadores de sensibilidad/resistencia a la insulina (glucemia, insulinemia, HOMA-IR, QUICKI, índice TyG e índice cardiometabólico). Esto le confiere características de alimento funcional con especial relevancia en la prevención y/o tratamiento paliativo de tales enfermedades.

2.3. Objetivos

Teniendo en cuenta la hipótesis planteada, esta Memoria de Tesis Doctoral tiene como **objetivo prioritario** estudiar en voluntarios con riesgo cardiovascular incrementado, el efecto del consumo de derivados cárnicos potencialmente funcionales (pâtés y salchichas tipo frankfurt) con contenido graso reducido y/o perfil graso mejorado (con un aporte diario de 2g de AGPn-3, donde 1,5 g es de ALA y 0,4 g es de EPA más DHA) sobre diferentes biomarcadores de riesgo cardiovascular. Este objetivo se plantea teniendo en cuenta las directrices de la SENC, ILSI Europa y de la FDA (Sánchez-Muniz y Bastida, 2013; Howlett, 2008; FAO/WHO, 2010) sobre consumo de ácido oleico y de ácidos grasos omega-3 para reducir el riesgo cardiovascular.

Este objetivo general se aborda a través de los siguientes **objetivos específicos**:

1. Profundizar en la problemática actual del consumo elevado de carne y derivados en relación con la prevalencia creciente de enfermedades degenerativas y conocer los posibles mecanismos implicados, así como las alternativas más viables para paliar, si es que se requiere, los aspectos negativos relacionados con el consumo excesivo de los mismos.

2. Estudiar en una muestra de voluntarios con riesgo cardiovascular incrementado los efectos beneficiosos asociados al consumo de derivados cárnicos con un contenido y perfil lipídico mejorado.

3. Con el propósito de definir posibles individuos diana, investigar las diferencias en la respuesta al consumo de tales productos cárnicos en voluntarios clasificados atendiendo a sus niveles de partida de LDLc.

Estos dos últimos objetivos específicos se abordan a través de otros objetivos más concretos que se plantean en el total de los voluntarios o después de su clasificación atendiendo al nivel elevado o normal-bajo de LDLc.

- a) Conocer si el consumo de productos cárnicos mejorados afecta de forma global, y según lo esperado, a la calidad de la dieta.
- b) Estudiar si la ingesta de tales cárnicos potencialmente funcionales afecta de forma positiva a algunos marcadores antropométricos.
- c) Evaluar los efectos del consumo de tales productos cárnicos sobre marcadores de riesgo cardiovascular clásicos y emergentes.
- d) Valorar la incidencia del consumo de los productos cárnicos sobre la coagulación sanguínea y la trombogénesis.
- e) Estudiar la glucemia y marcadores de resistencia/sensibilidad a la insulina cuando se consumen estos productos cárnicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

3. MATERIALES Y MÉTODOS.

3.1. Sujetos.

A través de diferentes comunicados colocados en paneles informativos de distintas universidades y centros de salud e investigación se dio a conocer el estudio de intervención en el que se basa esta Memoria de Tesis Doctoral. Veintidós voluntarios participaron finalmente en este estudio. Los participantes se seleccionaron de un total de 48 individuos que estaban interesados en intervenir en el mismo.

Los criterios de selección/exclusión fueron los siguientes:

- Ser mayor de edad.
- Ser consumidor habitual de carne y productos cárnicos.
- Tener unos niveles de CT sérico por encima de 5,2 mmol/L (≥ 200 mg/dL).
- Tener unos niveles de LDLc $\geq 2,8$ mmol/L (≥ 110 mg/dL).
- Un IMC entre 25 y 34,9 kg/m².
- No estar sometido a ningún tratamiento contra la hipertensión, la hipercolesterolemia y/o la obesidad.
- No presentar ninguna intolerancia o alergia a los componentes de los productos cárnicos a estudiar.

El proceso de selección de los voluntarios se esquematiza en la **figura 11**.

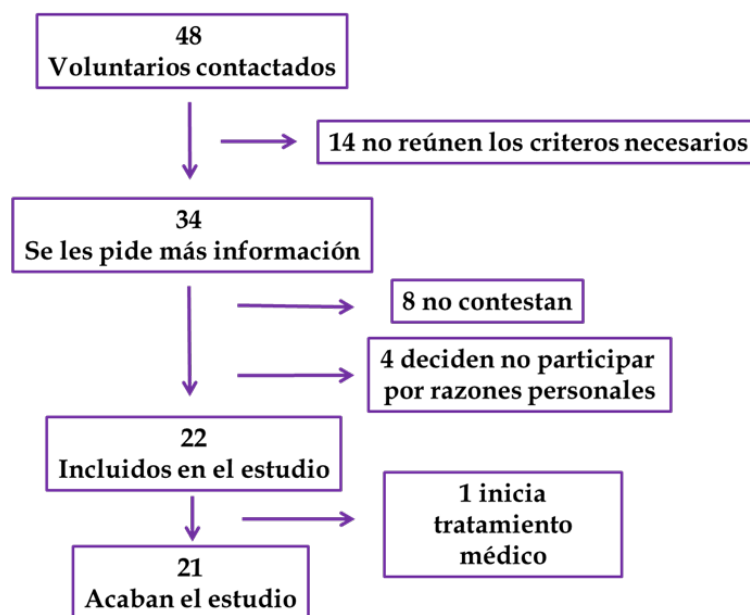


Figura 11: Diagrama de flujo.

Todos los voluntarios fueron instruidos para que siguieran con su dieta habitual de la que no se debía excluir ningún grupo de alimentos, excepto carne y productos cárnicos diferentes de los productos a evaluar en el estudio. Como todos los participantes seleccionados eran sedentarios, se les indicó también que mantuvieran los mismos patrones de actividad física para evitar posibles sesgos en los resultados.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda (Acta nº 261, de 20/12/2010) y el Subcomité de Bioética del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito después de recibir información verbal y escrita sobre el estudio.

3.2. Obtención de productos cárnicos.

Los productos cárnicos empleados fueron salchichas tipo frankfurt y patés. Estos productos fueron desarrollados y elaborados en el Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN) ubicado en Madrid y perteneciente al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), España.

Para facilitar la lectura de esta Memoria de Tesis Doctoral se utilizarán las mismas abreviaturas empleadas en las publicaciones (incluidas en el apartado de resultados) para identificar a los productos cárnicos.

Se produjeron tres lotes diferentes de productos cárnicos que se consumieron en otros tantos periodos:

- a) productos cárnicos reducidos en grasa (RF, de *reduced fat* en inglés) (15% de grasa)
- b) productos cárnicos enriquecidos con ácidos grasos omega-3 (n-3RF), con un contenido reducido de grasa (15% de grasa), en los que la fuente de grasa animal (tocino de cerdo) fue sustituida por una emulsión de una mezcla de aceites de oliva, linaza y pescado (2,5: 2: 1) en agua.
- c) productos cárnicos de control con un contenido graso considerado normal o normograso (NF, de *normal fat* en inglés) (18% de grasa para las salchichas, 30% de grasa para patés).

Los productos cárnicos RF fueron reformulados mediante la reducción de su contenido de grasa, mientras que los productos n-3RF se reformularon mediante la reducción del contenido de grasa y la sustitución de la grasa de cerdo por la combinación de aceites anteriormente descrita, dando productos cárnicos con un perfil lipídico mejorado.

Tabla 13. Composición de salchichas y patés por 100 g.

	Salchichas			Patés		
	RF	n-3RF	NF	RF	n-3RF	NF
Energía (kcal) ¹	213	217	239	203	212	346
Proteína (g) ¹	17,9	19,4	18,3	13,3	14,2	13,2
Carbohidratos (g) ²	0	0,09	0	1,3	1,4	1,3
Fibra dietética (g) ²	0	0,31	0	0	0,29	0
Grasa total (g) ¹	15,3	15,1	18	15,2	15,5	30,8
AGS (g) ¹	5,7	2,8	6,7	4,7	3,1	9,5
AGM (g) ¹	7,2	6,7	8,5	8,4	6,3	17,1
AGP (g) ¹	1,5	4,8	1,8	1,3	5,2	2,6
AGP/AGS ¹	0,3	1,71	0,27	0,28	1,68	0,27
[AGP+AGM]/AGS ¹	1,5	4,11	1,54	2,06	3,71	2,07
AGP n-6/AGP n-3 ¹	6,5	0,47	7,5	5,5	0,46	11
Colesterol (mg) ²	49,8	41	51,4	138	129	147
Agua (g) ¹	66,8	65,2	63,7	69,2	64,8	50,7
Ca (mg) ²	4,7	7,1	4,8	30,2	32,4	30,7
Fe (mg) ²	1,3	1,2	1,3	6,4	6,4	6,5
I (mg) ²	4,1	2,5	4,5	10,6	9	12,4
Mg (mg) ²	21,2	23,7	21,2	21	23,3	21,7
Zn(mg) ²	1,6	1,5	1,6	2,8	3,7	2,9
Se (mg) ²	9,1	9,2	9	21,5	21,6	21,7
Na (mg) ²	909	823	927	909	827	1004
K (mg) ²	198	211	199	218	231	232
P (mg) ²	116	117	116	192	194	199
Vitamina D (μg) ²	0	0	0	0,47	0,47	0,47
Vitamina E (mg) ²	0,017	0,75	0,02	0,22	0,89	0,24
Vitamina B ₁ (mg) ²	0,54	0,54	0,54	0,28	0,27	0,29
Vitamina B ₂ (mg) ²	0,14	0,14	0,14	1,1	1,1	1,1
Eq.Niacina (mg) ²	8,8	8,3	8,9	9,5	9	10,2
Vitamina B ₆ (mg) ²	0,36	0,31	0,37	0,34	0,3	0,4
Folatos (μg) ²	3,9	6,8	4	46,7	49,3	47,2
Vitamina B ₁₂ (μg) ²	2	2	2	13,5	13,5	13,5
Vitamina C (mg) ²	0	0,04	0	7,7	7,7	7,7
Eq. Retinol (μg) ²	0	0	0	11882	11882	11882

¹Adaptado de Delgado-Pando y cols. (2010, 2011); ²Datos obtenidos del programa DIAL de cálculos nutricionales. (Ortega y cols., 2004).

La composición de estos productos, cuya viabilidad tecnológica ha sido previamente discutida y establecida (Delgado-Pando y cols., 2010, 2011), se detalla en la **tabla 13**.

Los productos obtenidos fueron envasados al vacío en porciones de 250 g para los patés y de 200 g en el caso de las salchichas y almacenados a 4 °C. Al comienzo de cada periodo de intervención se entregaron a los voluntarios y se les informó que los mantuvieran en refrigeración hasta su consumo. Una vez abierto cada envase, al perder su estanqueidad, debían ser consumidos durante un periodo inferior a una semana.

3.3. Diseño del estudio de intervención.

Los voluntarios se inscribieron en un estudio cruzado, controlado con placebo y no aleatorizado de 5 meses de duración. Cada uno de ellos consumió, en cada uno de los tres periodos de que constaba el estudio, 200 g de salchichas y 250 g de patés por semana, separados por un periodo de lavado de 4 semanas cada uno (**Figura 12**). Durante los periodos de lavado, los sujetos volvieron a su alimentación habitual, para así poder conocer y comparar el efecto del consumo de cada grupo de productos cárnicos. Durante la primera intervención dietética los voluntarios consumieron 250 g/sem de patés y 200 g/sem de salchichas RF en los que la fuente de grasa era 100% de origen animal.



Figura 12. Diseño del estudio de intervención nutricional. S1 a S20, número de semanas del estudio. RF, periodo con productos cárnicos reducidos en grasa; n-3RF, periodo con productos cárnicos enriquecidos con n-3 AGP ; NF, periodo con productos cárnicos normograsos

En la segunda intervención dietética consumieron idénticas cantidades de salchichas y patés, pero enriquecidos con ácidos grasos omega-3 (productos n-3RF), proporcionando 2 g de n-3AGP por día, de los cuales 1,5 g era ácido α -linolénico (ALA) y alrededor de 0,4 g era EPA más DHA. Finalmente, durante la tercera intervención dietética ~~se~~ consumieron las mismas cantidades de salchichas y patés, pero con un contenido graso similar al de los productos que normalmente se encuentran en el mercado y que denominaremos productos NF.

3.4. Medidas antropométricas y tensión arterial.

Se midió la estatura con un tallímetro fijado a la pared de precisión 0,1 cm, con el individuo de pie, sin zapatos sobre una base horizontal, con las rodillas juntas, hombros relajados, brazos extendidos a lo largo del cuerpo y con el plano Frankfurt horizontal.

Se determinó el peso de cada participante en ropa interior, a primera hora de la mañana y en ayunas mediante una báscula electrónica digital (Omron BF400 Body Fat Monitor con escala, Hoofddorp, Países Bajos) de precisión 0,1 kg.

El perímetro de la cintura, o perímetro abdominal, se midió en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca y perpendicularmente al eje del cuerpo. El perímetro de cadera se determinó midiendo la máxima circunferencia por encima de los glúteos y siempre perpendicularmente al eje del cuerpo. Ambos perímetros se determinaron con el individuo de pie, relajado, con el peso repartido por igual entre las dos piernas y con los pies separados unos 12-15 cm. Para estas medidas se empleó una cinta métrica con precisión de 1 mm.

Se calculó el IMC mediante la siguiente fórmula:

$$\text{IMC} = \text{Peso (kg)} / \text{Talla}^2 (\text{m})$$

El índice cintura-cadera (ICC) se calculó dividiendo el perímetro de la cintura por el de la cadera, y el índice de conicidad (IC) según la fórmula de Valdez (1991):

$$\text{IC} = \text{Perímetro de cintura (m)} / [0,109 * \text{raíz cuadrada de (Peso (kg)/ Talla (m))}]$$

Siguiendo unas tablas elaboradas por Alastrué y cols. (1982) a partir de un estudio poblacional, se puede calcular el porcentaje de desviación del peso ideal. Estos autores proponen para dicho cálculo utilizar la fórmula:

$$\% \text{ Peso Ideal} = \text{Peso} / \text{Peso Ideal} * 100$$

La composición corporal (% grasa corporal) se estimó por bioimpedancia. El bioimpedómetro utilizado fue Omron BF306, (Hoofddorp, Holanda). La medida de la tensión arterial se realizó con un esfigmomanómetro CORYSAN CE-0398 (Barcelona, España) siguiendo las instrucciones de la OMS.

3.5. Evaluación de la dieta.

Con el fin de evaluar el consumo de alimentos y, por tanto, la ingesta nutricional y el estado nutricional, cada voluntario fue entrevistado por personal entrenado. Se registró tanto la ingesta de alimentos como los hábitos alimenticios en un total de seis visitas (antes y al final de cada periodo).

En cada visita los voluntarios debían entregar un registro de 72 h. del consumo de alimentos y bebidas, detallando la hora y la cantidad de la ingesta. Para ello se les suministró un formulario (**Anexo I**). Para ayudar a estimar el tamaño de la porción y los volúmenes consumidos cuando esta información no estaba claramente disponible se utilizaron fotografías de platos ya cocinados o de diferentes alimentos o porciones de los mismos (**Anexo II**).

Se calculó la ingesta de energía y nutrientes por persona y día, así como el perfil energético y graso de cada voluntario, utilizando el programa DIAL de cálculos nutricionales de Ortega y cols. (2004). Los alimentos ingeridos se agruparon en cereales, leche, huevos, azúcar, aceites y grasas, verduras, legumbres, frutas, carne y productos cárnicos, pescado, mariscos, bebidas y diversos. Se cuantificaron los siguientes nutrientes: proteínas, lípidos, hidratos de carbono, fibra, vitamina B₁, vitamina B₂, equivalentes de niacina, vitamina B₆, folatos, vitamina B₁₂, vitamina C, vitamina A, retinol, equivalentes de retinol, vitamina D, vitamina E, biotina, vitamina K, vitamina B₅, calcio, hierro, yodo, zinc, magnesio, selenio y fluoruro.

Tabla 14. Detalle de los criterios tomados en consideración en el índice de alimentación saludable.

Índice de Alimentación Saludable	Puntuación ^a (intervalo, valor)
Cereales, granos y legumbres (6, 8 y 10 raciones, respectivamente) ^a 1 ración: pan=30-40 g; galletas y muffins, roscos, etc.=40-50 g; cereales de desayuno=30-40 g)	0 a 10 ^a (0-10)
Vegetales (3, 4 y 5 raciones, respectivamente) ^a 1 ración: escarola, lechuga, espinaca, etc.=100-150 g; patatas, tomates, zanahorias, etc.=100-150 g	0 a 5 ^a (0-10)
Frutas (2, 3 y 4 raciones, respectivamente) ^a ; 1 ración: frutas=150-200g o zumo natural de fruta=100-150 g	0 a 4 ^a (0-10)
Leche o Productos lácteos. 1 ración: leche=200-250 mL, yogurt=125 mL, queso fresco=60 g; queso curado o semicurado=30-40 g	0 a 3 (0-10)
Carne, huevos y pescado (2, 2,4 y 2,8 raciones, respectivamente) ^a . 1 ración: carne y vísceras=100-125 g; pescado=100-150 g; huevo=1 unidad	0 a 3 ^a (0-10)
Grasa total (%En)	>45 a <30%En (0-10)
Grasas saturadas (%En)	>15 a <10%En (0-10)
Colesterol (mg/ día)	>450 a <300 (0-10)
Sodio (mg/ día)	>4800 a <2400 (0-10)
Variedad de la dieta (número por 3 días)	<6 a >16 (0-10)

^aAdaptado de Ortega y cols. (2004) a las ingestas recomendadas para 1600, 2200, y 2800 kcal. Los valores corresponden a parte comestible. %En, contribución porcentual al total de la energía.

La calidad global de la dieta consumida en los diferentes periodos se calculó mediante el IAS, basado en una escala de 100 puntos confeccionada con 10 componentes, cada uno de ellos contribuyendo con un máximo de 10 puntos. El IAS utilizado es una ligera modificación de Norte Navarro y Ortiz Moncada (2011), teniendo en cuenta las ingestas de energía recomendadas de 1600, 2200 y 2800 kcal (Ortega y cols., 2004; Ortega y cols., 1998) y las porciones requeridas (Ortega y cols., 2004) (**Tabla 14**). Las dietas con puntuaciones de IAS <70 fueron etiquetadas como "inadecuadas", mientras que aquellas con puntuaciones ≥ 70 se consideraron "adecuadas" (Norte Navarro y Ortiz Moncada, 2011).

3.6. Determinaciones bioquímicas.

Las muestras de sangre de los voluntarios se obtuvieron por venopunción en la fosa antecubital tras doce horas de ayuno. La sangre se dejó coagular a temperatura ambiente durante una hora y posteriormente se separó el suero a 2500 rpm durante 10 minutos y a temperatura ambiente. Se recogió el suero y se dividió en alícuotas que se almacenaron en distintos crioviales a $-80\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5$ hasta su análisis. Las seis muestras de cada voluntario se analizaron en el mismo día para minimizar la variabilidad analítica entre días.

Todas las determinaciones bioquímicas que se detallan a continuación, excepto las que se reseñan específicamente, se realizaron en un autoanalizador Roche/Hitachi Modular P (Roche Diagnostics, Basilea, Suiza) siguiéndose para todas ellas el mismo procedimiento de calibración y control de calidad proporcionado por los fabricantes. El autoanalizador se calibró con los estándares adecuados para cada técnica inmediatamente antes de procesar las muestras. A su vez, la calibración se controla a nivel interno con sueros control a dos niveles, fisiológico y patológico, cuyos valores debían estar comprendidos en el intervalo asignado por el fabricante para aceptar la calibración previa. El control de calidad externo se llevó a cabo siguiendo las directrices de la Sociedad Española de Química Clínica (SEQC).

3.6.1. Apolipoproteínas A1 y B.

La concentración de apo A1 y de apo B se determinó por el método inmuniturbidimétrico Tina-quant® de Roche Diagnostics (Basilea, Suiza) utilizando el equipo de reactivos con los números de referencia 03032612 y 03032639, respectivamente.

La técnica empleada en ambos casos se basa en los trabajos de Rifai y King (1986) y Siedel y cols. (1988). Los anticuerpos anti-apo A1 o anti-apo B, según la apo que se esté determinando, reaccionan con el antígeno de la muestra formando complejos antígeno-anticuerpo que se miden turbidimétricamente.

En ambos casos, la cuantificación de las muestras se realizó frente al suero de calibración “Calibrator for automated system” Lipids de Roche Diagnostics (Basilea, Suiza), con número de referencia 12172623. El control de calidad interno se llevó a cabo con “Precinorm L”, con número de referencia 11240161 y “Percipath L”, con número de referencia 11291114, ambos de Roche Diagnostics (Basilea, Suiza). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron respectivamente 1% y 2,4% para la apo A1 y 1,5% y 2,5% para la apo B.

3.6.2. Arilesterasa.

Una de las actividades más importantes de la PON1 es la actividad AE (Durrington y cols., 2001; Canales y Sánchez-Muniz, 2003). Esta enzima cataliza la formación de fenol a partir de acetato de fenilo, habiéndose relacionado las modificaciones en su actividad con cambios en la capacidad antioxidante de las HDL (Aviram y cols., 1998; Nus y cols., 2008a; Nus y cols., 2008b).

La actividad AE en el plasma se midió de acuerdo al método de Nus y cols. (2008a). Dicho método utiliza como tampón una solución cuya composición mimetiza la del suero. Cada litro de ella contiene: NaCl, 7,995 g; NaHCO₃, 0,350 g; KCl, 0,224 g; K₂HPO₄, 0,141 g; HCl, 40 mL; CaCl₂, 0,278 g; Na₂SO₄, 0,071 g; MgCl₂, 0,573 g y Tris csp pH 7,34-7,4 a 37 °C. Todos los reactivos obtenidos fueron adquiridos de Sigma-Aldrich Chemical Co. Las reacciones se monitorizaron a 273 nm (Eckerson y cols., 1983) en cubetas de cuarzo termostatzadas de 1,0 mm de paso de luz, en un espectrofotómetro Shimadzu UV-2401 PC (Tokio, Japón). Se utilizaron blancos sin plasma para corregir la hidrólisis espontánea de fenilacetato que tiene lugar en el tampón. Una unidad de AE se define como la formación de 1 mmol de fenol/min a 37°C. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron 8% y 8,9% respectivamente.

3.6.3. Lipoproteína (a).

La concentración de Lp(a) se determinó por el método inmunoturbidimétrico Tinaquant® (Lipoprotein (a)) de Roche Diagnostics (Basilea, Suiza) utilizando el equipo de reactivos con número de referencia 11660390.

La determinación se basa en el método de Siekmeier y cols. (1996). Los anticuerpos anti-Lp(a) reaccionan con el antígeno de la muestra formando complejos antígeno-anticuerpo que se miden turbidimétricamente tras la aglutinación.

La cuantificación de las muestras se realizó frente a un calibrador interno formado por Lp(a) altamente purificada suministrado con los reactivos. El control de calidad interno se llevó a cabo con “Lp(a) Control Set”, con número de referencia 11660993 de Roche Diagnostics (Basilea, Suiza). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron 2,1% y 4,2% respectivamente.

3.6.4. Colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y LDL oxidada.

En cada muestra se determinó la concentración de CT, HDLc, LDLc y TG mediante el método colorimétrico enzimático específico (Biosystems Colesterol, HDL and LDL Direct, BioSystems Triglycerides Glycerol phosphate oxidase/peroxidase) y para la medición de la intensidad del color se empleó un espectrofotómetro Lambda 15 UV/VIS (Perkin-Elmer, USA). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron respectivamente 1,1% y 1,9% para CT; 0,7% y 2% para LDLc; 0,8% y 1,3% para HDLc y 1,7% y 2,6% para TG.

El grado de oxidación de las LDL (nivel de LDLox) se determinó mediante un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay, ELISA) (Mercodia AB, Uppsala, Sweeden). El análisis implica un doble “ligado” de los anticuerpos del kit, por un lado a la apo B100 de las LDL y por otro al epitopo oxidado de la misma. La intensidad del color se midió mediante un lector de microplacas (LT-4000, Labtech International Ltd., Reino Unido). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron 4,5% y 5,0% respectivamente.

3.6.5. Proteína C reactiva y factor de necrosis tumoral alfa.

La concentración de PCR sérica se midió mediante un inmunoensayo enzimático para la determinación cuantitativa de alta sensibilidad de la proteína C reactiva (hsCRP ELISA, Kiel, Alemania) tal como se indica en el manual del fabricante.

El nivel de TNF α en suero se determinó usando un ensayo inmunoenzimático (ELISA) (Human TNF alpha ELISA, Diaclone, Francia) siguiendo las instrucciones del manual del fabricante.

En ambas determinaciones la intensidad del color generada se midió mediante un lector de microplacas (LT-4000, Labtech International Ltd., Reino Unido). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron respectivamente 4,3% y 5,8% para la PCR y 3,3% y 9,0% para el TNF α .

3.6.6. Homocisteína.

La concentración de tHcys se determinó por el método inmunológico de polarización de fluorescencia (FPIA) Homocysteine de Abbott Diagnostics (Abbot Park, Illinois, Estados Unidos) utilizando el equipo de reactivos con número de referencia 7D29 para el análisis automatizado en un autoanalizador IMX® System de Abbott Diagnostics (Abbot Park, Illinois, Estados Unidos). El autoanalizador se calibra con los estándares “Homocysteine calibrator” de Abbott Diagnostics (Abbot Park, Illinois, Estados Unidos) con número de referencia 9F84-01. A su vez, la calibración se controla a nivel interno con sueros control a dos niveles, fisiológico y patológico, con “Homocysteine controls”, con número de referencia 9F84-10, también de Abbott Diagnostics cuyos valores debían estar comprendidos en el intervalo asignado por el fabricante para aceptar la calibración previa. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron 2,3% y 2,8% respectivamente.

3.6.7. Glucosa e insulina.

Se determinó la concentración de glucosa en suero por un método enzimático colorimétrico (Biosystems Glucose oxidase/peroxidase).

La determinación de la concentración de insulina se realizó con un test de inmunoensayo ECLIA (electrochemiluminescence innumoassay) de electroquimioluminiscencia concebido para ser utilizado en los inmunoanalizadores Elecsys y Cobas e. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron respectivamente 1% y 1,7% para la glucosa y 1,5% y 4,9% para la insulina.

3.6.8. Índices de evaluación de sensibilidad a la insulina.

El grado de resistencia/sensibilidad a la insulina se estimó mediante el modelo matemático acuñado por Matthews y cols. (1985) (HOMA, *Homeostasis Model Assessment*). Su cálculo se establece a partir de la relación entre la glucemia basal y la insulinemia, evaluando el balance entre la producción hepática de glucosa y la secreción de insulina. Permite realizar estimaciones de resistencia a la insulina (HOMA-IR), función de las células β (HOMA-B), sensibilidad a la insulina en condiciones de no estimulación (HOMA-S), relación entre glucosa basal e insulina basal (HOMA-D), (Livesey, 2006). También se utiliza como marcador de sensibilidad a la insulina el índice QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index), (Katz y cols., 2000).

Para la estimación de los distintos parámetros se utilizaron las siguientes fórmulas:

· $\text{HOMA-IR} = \text{insulinemia en ayunas (mUI/L)} * \text{glucemia en ayunas (mmol/L)} / 22,5.$

· $\text{HOMA-B} = \text{insulinemia en ayunas (mUI/L)} \times 20 / (\text{glucemia en ayunas (mmol/L)} - 3,5).$

· $\text{HOMA-D} = \text{HOMA-B} / \text{HOMA-IR}.$

· $\text{QUICKI} = 1 / [\log (\text{insulinemia en ayunas (mUI/L)}) + \log (\text{glucemia en ayunas (mg/dL)})].$

Recientemente Guerrero-Romero y cols. (2010) han sugerido que el producto de las concentraciones plasmáticas de TG y glucosa, ambas en ayunas (TyG), calculado como el logaritmo natural del producto de la glucosa plasmática y los TG, podría servir como sustituto de la resistencia a la insulina estimada.

El índice TyG se calculó mediante la fórmula:

$\text{TyG} = \text{Ln (TG [mg/dL]} * \text{glucosa [mg/dL]}/2)$

3.6.9. Factores de trombogénesis y coagulación.

El tromboxano B₂ (TXB₂), metabolito estable del TXA₂, se determinó en suero mediante un ensayo de inmunoabsorbancia enzimático (Thromboxane B₂ EIA Kit, Cayman Chemical Company). La 6-keto Prostaglandina F_{1α} (6-keto PGF_{1α}), metabolito estable de la prostaciclina I₂ (PGI₂), se determinó en suero mediante un ensayo enzimático de inmunoabsorbancia (6-keto Prostaglandin F_{1α} EIA Kit, Cayman Chemical). Tanto para la determinación de TXB₂ como de 6-keto PGF_{1α} se siguieron las recomendaciones del manual de instrucciones. En ambos la intensidad del color desarrollada por el cromóforo se midió en un lector de placas (LT-4000, Labtech International Ltd., United Kingdom). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron 6% y 6,8% para TXB₂ y 6,7% y 18,1% para la 6-keto PGF_{1α} respectivamente.

El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) refleja la actividad de la mayoría de los factores de coagulación (Caen y cols., 1970). El TTPA se midió en plasma citratado con un equipo semiautomático Biomerieux (France) y con reactivos Spinreact (Gerona, Spain). El fibrinógeno y la antitrombina III se midieron por inmunodifusión radial en EASY RID Liofilmchem (Teramo, Italy). Los coeficientes de variación intra e interensayo para fibrinógeno y antitrombina III fueron 5% y 15% respectivamente.

3.7. Cocientes de riesgo cardiovascular.

Por la importancia que tienen como indicadores de ECV, se calcularon diferentes cocientes a partir de los datos lipídicos, lipoproteicos y apolipoproteicos obtenidos. Además de los estudios que indican que los niveles plasmáticos de LDLc y HDLc son importantes factores de riesgo cardiovascular (Castelli y cols., 1986; Gordon y col., 1989), existen otros que también consideran los cocientes CT/HDLc, HDLc/apo A1, apo A1/apo B, HDLc/LDLc como indicadores de dicho riesgo (Stampfer y cols., 1996; Assmann y Schulte, 1992; Walldius y col., 2004). Las relaciones LDLc/apo B, TG/HDLc, han sido utilizadas como marcadores de tamaño, metabolización y aterogenicidad de las LDL (Sánchez-Muniz y col., 1997; Cuesta y col., 1998; Boizel y col., 2000; Tani y col., 2011), mientras que el cociente HDLc/apo A1 resulta ser un marcador de tamaño y metabolización de las HDL (Bastida y col., 1998).

Los cocientes AE/ HDLc y AE/LDLc se emplearon como indicadores del nivel de protección antioxidante de la AE para con las LDL (Vázquez-Velasco y cols., 2013).

El índice cardiometabólico se calculó según Wakabayashi y Daimon (2015) utilizando la fórmula:

$$IC = [\text{Perímetro de cintura (cm)} / \text{Talla (cm)}] * [\text{TG (mmol/L)} / \text{HDLc (mmol/L)}]$$

(Siendo IC el índice cardiometabólico)

3.8. Criterios de segmentación del riesgo cardiovascular.

Para segmentar la población en función de un mayor o menor riesgo cardiovascular se emplearon los niveles iniciales de LDLc, tomando como punto de corte el valor de 3,36 mmol/L. La ATP III (NCEP, 2001) considera el intervalo 100-129 mg/dL (2,59-3,34 mmol/L) como cercano a lo óptimo y el de 130-159 mg/dL (3,36-4,11 mmol/L) como limítrofe ("borderline") alto. Además los sujetos del estudio presentan al menos dos factores de riesgo (sobrepeso/obesidad, niveles de CT elevados) y la ATP III, para estos casos señala como meta conseguir niveles de LDLc <3,36 mmol/L para disminuir el riesgo de ECV.

3.9. Análisis estadístico.

La prueba de Kolmogorov-Smirnov se utilizó para evaluar la normalidad en la distribución de los datos. La normalización de la distribución de los niveles de Lp (a) y su respuesta al tratamiento se realizó mediante la transformación por la raíz cuadrada. Para normalizar la distribución de los niveles y respuestas de TXB₂ y 6-keto-PGF_{1α} se procedió a la transformación logarítmica natural de los datos.

El efecto de los diferentes productos cárnicos en cada periodo de intervención se evaluó mediante la prueba *t* de Student pareada. Las diferencias de cambio (%) [100 * (Valor final – Valor basal)/Valor basal] entre periodos se establecieron utilizando el Modelo Lineal General de medidas repetidas (MLG) seguido del análisis *post-hoc* Diferencia Menor Significativa (DMS). La significación se estableció para una probabilidad (p) <0,05. Las correlaciones entre los diferentes parámetros o entre los diferentes porcentajes de cambio se calcularon mediante el método de Spearman.

Según el 'Helsinki Heart Study' (Manninen y cols., 1998), un cambio del 10% de LDLc implica una reducción (34%) de la muerte por enfermedad cardíaca.

Dado que el estudio tenía como objetivo primario reducir el riesgo cardiovascular, se eligió como biomarcador más importante el cambio en los niveles de LDL-colesterol. Se calculó que era necesario un tamaño muestral mínimo de 18 individuos para para obtener una diferencia del 10% en los valores de LDLc (0,36 mmol/L) entre dos visitas consecutivas con un 90% de potencia estadística y un error alfa de 0,05; considerando una desviación estándar del 12% del valor medio del LDLc.

El poder estadístico se redujo al 70% cuando se estudiaron subgrupos de 8 ó 10 individuos.

Todos los cálculos estadísticos se realizaron con el paquete estadístico IBM SPSS v. 22.0.

3.10. Aspectos éticos.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética para la Investigación Clínica del Hospital Universitario Puerta del Hierro-Majadahonda (Acta nº 261, 20/12/2010) y el Subcomité de Bioética del CSIC. Todos los voluntarios firmaron el consentimiento informado después de recibir información oral y escrita sobre el estudio. En los **Anexos III y IV** de la presente memoria se encuentran la hoja de información y el modelo de consentimiento informado que se entregó a los voluntarios. La aprobación por parte del Comité de Ética para la Investigación Clínica del Hospital Universitario Puerta del Hierro-Majadahonda se muestra en el **Anexo V**.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Publicación 1.

To eat or not to eat meat. That is the question.

Paloma Celada, Sara Bastida and Francisco José Sánchez-Muniz.

Nutrición Hospitalaria (artículo especial) 2016; 33(1):177-181

ISI Web. JCR. (2015). Índice de impacto: 1.497 (60 de 78 en Nutrition and Dietetics)

<http://revista.nutricionhospitalaria.net/index.php/nh/article/view/29/28>

Resumen:

El estudio de intervención nutricional en el que se basa esta Memoria de Tesis doctoral utiliza la carne como matriz para la inclusión de ingredientes funcionales, pues es un alimento muy bien aceptado por sus propiedades organolépticas. Es fundamental en el desarrollo del ser humano por su alto valor nutritivo y como fuente importante de minerales, vitaminas y proteínas de elevada calidad. Su importancia nutricional está en consonancia con su repercusión económica. En este artículo, y a la luz del comunicado recientemente emitido por la OMS sobre el peligro para la salud, particularmente de cáncer, del consumo elevado de carne roja y/o procesada y dada la alarma social ocasionada, pretendemos matizar algunos aspectos. Se revisan a) el consumo actual de carnes y derivados en España; b) su contribución en macro/micronutrientes a las ingestas recomendadas; c) el aporte obligado de aditivos (p.e. nitratos y nitritos) para garantizar la seguridad alimentaria y su ingesta diaria. Se comentan los riesgos del consumo elevado de los productos cárnicos así como los usos culinarios más adecuados para reducir la formación de compuestos tóxicos. Dada la enorme variedad de productos cárnicos ofertados, se concluye que cualquier generalización sobre el consumo de carne y derivados sería totalmente inadecuada y se resaltan las ventajas de consumirlos en el marco de una dieta tipo mediterránea, rica en verduras, frutas y compuestos bioactivos.

Palabras clave: Cáncer; carne roja, carne procesada; dieta; nitratos; nitritos; N-nitrosocompuestos.



Nutrición Hospitalaria



Artículo especial

To eat or not to eat meat. That is the question

Comer o no comer carne. ¿Es esa la incógnita?

Paloma Celada, Sara Bastida and Francisco J. Sánchez-Muniz

Department of Nutrition and Food Science I. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid, Spain

Abstract

Meat is a well accepted food with appreciable appealing. Due to its high nutritional value it plays a central role in human development. Meat/meat derivatives are important sources of proteins, minerals and vitamins. Their nutritional importance is paralleled to their economic impact. Paying attention to the social alarm originated by a recent publication of WHO about the relationship between red and/or processed meat consumption and cancer, this paper reviews the following aspects: a) the present consumption of meat/meat products in Spain; b) the contribution of their macro/micronutrients to the recommended dietary allowances; c) the obliged use of additives (e.g. nitrites and nitrates) to warrant the food safety, and their daily intake. In addition health risks derived from a high consumption, as well as the most appropriate culinary uses in order to reduce the formation of toxic products (e.g. N-nitrosocompounds) are commented. Due to the huge variety of available meat products, this paper concludes that any generalization should be avoided. We also emphasize about the advantages of consuming meat/meat products in the frame of a Mediterranean diet, rich in vegetables, fruits, and bioactive compounds.

Key words:

Cancer. Red meat.
Processed meat.
Diet. Nitrates. Nitrites.
N-nitrosocompounds.

Resumen

La carne es un alimento muy bien aceptado por sus propiedades organolépticas. Es fundamental en el desarrollo del ser humano por su alto valor nutritivo. Fuente importante de minerales, vitaminas y proteínas de elevada calidad. Su importancia nutricional está en consonancia con su repercusión económica. En este artículo, y a la luz del comunicado recientemente emitido por la OMS sobre el peligro para la salud, particularmente de cáncer, del consumo elevado de carne roja y/o procesada y dada la alarma social ocasionada, pretendemos matizar algunos aspectos. Se revisan a) el consumo actual de carnes y derivados en España; b) su contribución en macro/micronutrientes a las ingestas recomendadas; c) el aporte obligado de aditivos (p.ej. nitratos y nitritos) para garantizar la seguridad alimentaria y su ingesta diaria. Se comentan los riesgos del consumo elevado de los productos cárnicos así como los usos culinarios más adecuados para reducir la formación de compuestos tóxicos (p.ej. N-nitrosocompuestos). Dada la enorme variedad de productos cárnicos ofertados, se concluye que cualquier generalización sobre el consumo de carne y derivados sería totalmente inadecuada y se resaltan las ventajas de consumirlos en el marco de una dieta tipo mediterránea, rica en verduras, frutas y compuestos bioactivos.

Palabras clave:

Cáncer. Carne
roja. Carne
procesada. Dieta.
Nitratos. Nitritos.
N-nitrosocompuestos.

Received: 14/11/2015
Accepted: 02/12/2015

Celada P, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. To eat or not to eat meat. That is the question. Hosp Nutr 2016;33:177-181

Correspondence:

Francisco José Sánchez-Muniz. Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición). Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. 28040 Madrid
e-mail: frasan@farm.ucm.es

4.2. Publicación 2.

¿Es el consumo de carne y derivados peligroso para la salud? Relación con el riesgo de cáncer colorrectal y otras enfermedades degenerativas.

Paloma Celada y Francisco José Sánchez-Muniz.

Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia 2016; Vol. 82, N° 1, pp. 68-90

<http://www.analesranf.com/index.php/aranf/article/view/1693>

Resumen:

El consumo excesivo de carne y derivados ha sido relacionado con una incidencia incrementada de morbi-mortalidad por enfermedades degenerativas, particularmente con las enfermedades cardiovasculares y diferentes tipos de cáncer. Muy recientemente la OMS ha emitido un informe preliminar asociando consumo de carne y cáncer de colon, atribuyendo dicha relación a la presencia de diferentes tipos de compuestos (p.e. aminas aromáticas, nitritos, nitratos) presentes en este grupo de alimentos, especialmente en los cárnicos modificados y que pueden originarse por la manipulación culinaria. No obstante, y aunque la alarma y el riesgo existen, muchos aspectos señalados en ese informe tienen a nuestro entender limitaciones que es necesario señalar y revisar, particularmente aquellas derivadas de estudios observacionales, donde la relación causa-efecto encontrada no cumple los criterios demandados por Hill para estudios epidemiológicos. Por ello, la revisión analiza, con relación a la carne y los productos cárnicos los siguientes apartados: 1) definición; 2) consumo en España; 3) importancia nutricional; 4) riesgos para la salud; 5) compuestos potencialmente tóxicos en carne y derivados, el informe de la OMS; 6) otros componentes de la dieta y su papel paliativo en la relación carne-patología; 7) el poder y la importancia de los medios en la comunicación de noticias; 8) conclusiones, pautas y actuaciones futuras.

Palabras clave: cáncer colorrectal, carne roja, dieta, productos cárnicos, N-nitrosaminas.



Are meat and meat product consumptions harmful? Their relationship with the risk of colorectal cancer and other degenerative diseases

Title in Spanish: *¿Es el consumo de carne y derivados peligroso para la salud? Relación con el riesgo de cáncer colorrectal y otras enfermedades degenerativas*

Paloma Celada¹ y Francisco J. Sánchez-Muniz^{1,*}

¹Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición). Facultad de Farmacia. Plaza Ramón y Cajal s/n. Universidad Complutense de Madrid. 28040-Madrid

ABSTRACT: The excessive intake of meat and meat products has been related with increased morbimortality incidence of chronic diseases, particularly with cardiovascular diseases and various types of cancer. Very recently the WHO has published a preliminary inform associating meat products consumption with colorectal cancer, suggesting that this association is based in the presence of different compounds (e.g. nitrites, nitrates) that are normally present in those foods, especially in modified meat products that are suggested to culinary procedures. Nonetheless, although risk and alarm exist, several items pointed out in this inform has, to the best of our knowledge, limitations that we will try to indicate and review, particularly those of derived from observational studies where the cause-effect relationship found did not fit the criteria demanded By Hill for Epidemiological studies. Thus, present review discusses in the frame of the meat and meat products the following items: 1) definition; 2) consumption in Spain; 3) nutritional importance; 4) consumption health risks; 5) potential toxic products in meat products, the WHO inform; 6) other dietary compounds and their palliative role in the meat-pathology relationship; 7; the role and importance of the media in the news; 8) conclusions and future remarks.

RESUMEN: El consumo excesivo de carne y derivados ha sido relacionado con una incidencia incrementada de morbi-mortalidad por enfermedades degenerativas, particularmente con las enfermedades cardiovasculares y diferentes tipos de cáncer. Muy recientemente la OMS ha emitido un informe preliminar asociando consumo de carne y cáncer de colon, atribuyendo dicha relación a la presencia de diferentes tipos de compuestos (p.e. aminas aromáticas, nitritos, nitratos) presentes en este grupo de alimentos, especialmente en los cárnicos modificados y que pueden originarse por la manipulación culinaria. No obstante, y aunque la alarma y el riesgo existen, muchos aspectos señalados en ese informe tienen a nuestro entender limitaciones que pretendemos señalar y revisar, particularmente aquellas derivadas de estudios observacionales, donde la relación causa-efecto encontrada no cumple los criterios demandados por Hill para estudios epidemiológicos. Por ello la revisión analiza en el contexto de carne y productos cárnicos los siguientes apartados: 1) definición; 2) consumo en España; 3) importancia nutricional; 4) riesgos para la salud; 5) compuestos potencialmente tóxicos en carne y derivados, el informe de la OMS; 6) otros componentes de la dieta y su papel paliativo en la relación carne-patología; 7) el poder y la importancia de los medios en la comunicación de noticias; 8) conclusiones, pautas y actuaciones futuras.

*Corresponding Author: frasan@ucm.es

Received: Mars 9, 2016 Accepted: April 15, 2016

An Real Acad Farm Vol. 82, Nº 1 (2016), pp. 68-90

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

Los productos cárnicos han jugado siempre un papel importante en los hábitos alimentarios del hombre. Este papel no se limita exclusivamente al ámbito nutricional sino también al social y cultural. Aunque en algunos grupos sociales su consumo está limitado por creencias religiosas o cuestiones éticas, en general la carne es un alimento de prestigio, apreciado y asociado a una buena salud y prosperidad.

El consumo de carne es muy elevado en todo el mundo (1), pero las diferencias entre los países desarrollados y los

que están en vías de desarrollo dan idea de la importancia que tiene el factor económico, y por tanto social, en el patrón de consumo de este alimento. De manera didáctica el consumo de carne sirve para clasificar a un país desarrollado o en vías de desarrollo: cuando mayor es el poder adquisitivo, y por tanto mayor el nivel social y de desarrollo, el consumo de carne se eleva. Estas cantidades de consumo van ligadas a un volumen de dinero también elevado lo que convierte a la carne en uno de los alimentos más importantes desde un punto de vista socio-económico.

Hay que considerar además que su ingesta supone un aporte muy importante de nutrientes (proteínas, grasa,

4.3. Publicación 3.

Impact of improved fat-meat products consumption on anthropometric markers and nutrient intakes of male volunteers at increased cardiovascular risk.

Paloma Celada, Gonzalo Delgado-Pando, Begoña Olmedilla-Alonso, Francisco Jiménez-Colmenero, Mar Ruperto and Francisco J. Sánchez-Muniz

Nutrición Hospitalaria 2015; 32(2):710-721.

ISI Web. JCR. (2015). Índice de impacto: 1.497 (60 de 78 en Nutrition and Dietetics)

<http://www.aulamedica.es/nh/pdf/9231.pdf>

Resumen:

Cuando se realiza un estudio de intervención nutricional es importante que los hábitos alimentarios no se alteren para así asegurar que los cambios detectados son causados por los productos sometidos a estudio. Por ello en esta publicación se analiza la dieta y los parámetros antropométricos, con el objeto de evaluar las modificaciones observadas.

La carne es una matriz adecuada para la inclusión de ingredientes funcionales. En un estudio cruzado controlado y no aleatorio se evaluó el impacto del consumo de productos cárnicos, en los que se sustituyó la grasa animal por una combinación de aceite de oliva, de linaza y de pescado, sobre la ingesta de energía y nutrientes y marcadores antropométricos.

Dieciocho voluntarios con elevado riesgo cardiovascular consumieron semanalmente 200 g de salchichas tipo frankfurt y 250 g de paté durante tres periodos sucesivos de 4 semanas (reducido en grasa (RF); enriquecidos en n-3 (n-3RF), y grasa normal (NF)) separados por un lavado de 4 semanas. Se evaluó la ingesta de nutrientes y energía, el índice de alimentación saludable (IAS) y los cambios antropométricos.

Hubo diferencias entre periodos para las tasas de cambio de la grasa corporal y de la relación cintura/cadera ($p=0,018$, y $p=0,031$, respectivamente), disminuyendo la masa grasa, el perímetro de cintura y la relación cintura/cadera en el periodo RF e incrementándose la grasa corporal en el periodo NF (todos $p=0,05$). En el periodo n-3RF las tasas de cambio de IMC y del peso ideal correlacionaron inversa y ($p=0,003$ y $p=0,006$, respectivamente) con el cociente hidratos de carbono/AGS. El IAS inicial de las dietas fue muy bajo. La contribución energética de carbohidratos, grasa y proteínas fue 40%,

41%, y 16%, respectivamente. Más del 33% de los voluntarios no cubrían al inicio el 70% de las RDA para minerales y vitaminas. La intervención mejoró en todos los periodos la ingesta de Zn, Ca, equivalentes de retinol, ácido fólico y vitamina B₁₂. En el periodo n-3RF incrementó los AGPn-3 y redujo el cociente n-6/n-3.

Los productos cárnicos con menos grasa o enriquecidos en AGPn-3 son alimentos funcionales para personas con sobrepeso/obesidad ya que su consumo mejora los marcadores de grasa corporal, los niveles de AGPn-3 y el cociente n-6/n-3 sin afectar al IAS ni a la ingesta de energía y macronutrientes.

Palabras clave: evaluación nutricional, patés, salchichas franckfurt, AGPn-3, carne enriquecida en omega-3, carne reducida en grasa, alimentos funcionales.



Original/*Alimentos funcionales*

Impact of improved fat-meat products consumption on anthropometric markers and nutrient intakes of male volunteers at increased cardiovascular risk

Paloma Celada¹, Gonzalo Delgado-Pando², Begoña Olmedilla-Alonso², Francisco Jiménez-Colmenero², Mar Ruperto¹ and Francisco J. Sánchez-Muniz¹

¹Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición). Facultad de Farmacia. Universidad Complutense, Madrid. ²Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN), CSIC. 28040-Madrid, (Spain).

Abstract

Introduction: meat products have been recognized to be adequate matrix for incorporating functional ingredients. The impact of meat products formulated by replacing animal fat with a combination of olive, linseed and fish oils on energy and nutrient intakes and anthropometric measurements were tested in a non-randomized-controlled-sequential study.

Methods: eighteen male volunteers at high-CVD risk consumed weekly 200 g frankfurters and 250 g pâtés during three 4-wk periods (reduced fat (RF); n3-enriched-RF (n-3RF), and normal fat (NF)), separated by 4-wk washout. Energy and nutrient intakes, healthy eating index (HEI), and anthropometric changes were evaluated.

Results: body fat mass rate-of-change and the waist/hip ratio significantly differs ($p=0.018$ and $p=0.031$, respectively) between periods, decreasing body fat mass, waist circumference and waist/hip ratio in RF period and increasing body fat mass in NF one (all $p=0.05$). Significant inverse correlations were observed between rate-of-change of BMI and ideal body weight with dietary carbohydrate/SFA ratio in n-3RF period ($p=0.003$ and $p=0.006$, respectively). Initial diets presented low HEIs (means <60). Carbohydrate, fat and protein energy contribution was 40%, 41%, and 16%, respectively. More than 33% of volunteers did not initially cover 70% of several minerals and vitamins RDAs. Product consumption improved dietary Zn, Ca, retinol equivalent, folate and vitamin B₁₂ contents in all periods, and ameliorated n-3 PUFA contents and n-6/n-3 PUFA ratio over the n-3RF period.

IMPACTO DEL CONSUMO DE PRODUCTOS CÁRNICOS CON CALIDAD GRASA MEJORADA SOBRE MARCADORES ANTROPOMÉTRICOS E INGESTA DE NUTRIENTES EN VOLUNTARIOS CON RIESGO CARDIOVASCULAR ELEVADO

Resumen

Introducción: la carne es una matriz adecuada para la inclusión de ingredientes funcionales. En un estudio no secuencial controlado y aleatorio se evaluó el impacto del consumo de productos cárnicos, en los que se sustituyó la grasa animal por una combinación de aceite de oliva, de linaza y de pescado, sobre la ingesta de energía y nutrientes y sobre los marcadores antropométricos.

Métodos: dieciocho voluntarios con elevado riesgo cardiovascular consumieron semanalmente 200 g de salchichas tipo frankfurt y 250 g de paté durante tres períodos sucesivos de 4 semanas (bajo en grasa (RF); enriquecidos en n-3 (n-3RF), y grasa normal (NF)), separados por un lavado de 4 semanas. Se evaluó la ingesta de nutrientes y energía, el índice de alimentación saludable (HEI) y los cambios antropométricos.

Resultados: hubo diferencias significativas entre períodos para las tasas de cambio de la grasa corporal y de la relación cintura/cadera ($p=0,018$ y $p=0,031$, respectivamente), disminuyendo la masa grasa, el perímetro de la cintura y la relación cintura/cadera en el periodo RF, e incrementándose la grasa corporal en el periodo NF (todos $p=0,05$). En el período n-3RF las tasas de cambio de IMC y del peso ideal correlacionaron inversa y significativamente ($p=0.003$ y $p=0.006$, respectivamente) con el cociente hidratos de carbono/AGS. El HEI inicial de las dietas fue muy bajo (valor medio <60). La contribución energética de carbohidratos, grasa y proteínas fue 40%, 41% y 16%, respectivamente. Más del 33% de los voluntarios no cubrían al inicio el 70% de las RDA para minerales y vitaminas. La intervención mejoró en todos los períodos la ingesta de Zn, Ca, equivalentes de retinol, folatos y vitamina B₁₂. En el período n-3RF incrementó los AGPn-3 y redujo el cociente n-6/n-3.

Correspondence: Francisco José Sánchez-Muniz.
Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición).
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense.
28040-Madrid, Spain.
E-mail: frasan@ucm.es

Recibido: 11-V-2015.
Aceptado: 27-V-2015.

4.4. Publicación 4.

Effects of improved fat meat products consumption on emergent cardiovascular disease markers of male volunteers at cardiovascular risk.

Paloma Celada, Francisco J Sánchez-Muniz, Gonzalo Delgado-Pando, Sara Bastida, Manuel Espárrago Rodilla, Francisco Jiménez-Colmenero, and Begoña Olmedilla-Alonso.

Journal of Physiology and Biochemistry (2016) 72:669–678

ISI Web. JCR. (2015). Índice impacto: 2.054 (45 de 83 en Physiology y 201 de 289 en Biochemistry & Molecular Biology)

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13105-016-0505-5>

Resumen:

El alto consumo de productos cárnicos se ha relacionado con enfermedades cardiovasculares (ECV). Sin embargo, resultados previos sugieren los beneficios de consumir productos cárnicos mejorados en su composición grasa para las mediciones de lipoproteínas, colesterol y antropometría.

El presente estudio tiene como objetivo evaluar el efecto de consumir diferentes formulaciones de patés y salchichas tipo frankfurt en biomarcadores emergentes de ECV en voluntarios masculinos con un mayor riesgo de ECV. Dieciocho voluntarios con al menos dos factores de riesgo de ECV fueron incluidos en un estudio cruzado controlado en el que se probaron diferentes productos de carne de cerdo: reducidos en grasa (RF), RF enriquecida en omega 3 (n-3RF) y con un contenido graso normal (NF). Los productos cárnicos de cerdo fueron consumidos durante periodos de 4 semanas separados por un lavado de otras 4 semanas.

Se midieron varios marcadores: el índice cardiometabólico (IC), las lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDLox), las apolipoproteínas (Apo) A1 y B, la homocisteína (tHcys), la arilesesterasa (AE), la proteína C reactiva (PCR), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), y la lipoproteína (a) (Lp (a)), también se calcularon otros cocientes relacionados. Las tasas de cambio de AE, LDLox y Lp (a), AE/HDLc, LDLc/Apo B, AE/LDLox fueron afectadas de manera diferente ($p < 0,01$) por el consumo de productos de carne de cerdo. El periodo RF aumentó ($p < 0,05$) la AE y los cocientes de AE/HDLc

y de AE/LDL_{ox} y disminuyó TNF α y tHcys; el periodo n-3RF aumentó ($p < 0,001$) la AE más los cocientes AE/HDL_c y AE/LDL_{ox} y disminuyó ($p < 0,05$) la Lp (a); mientras que NF aumentó ($p < 0,05$) los niveles de LDL_{ox} y Lp (a). En conclusión, los productos RF y n-3RF afectaron positivamente el nivel de algunos marcadores emergentes de ECV. El alto consumo regular de productos NF debe limitarse a medida que aumentan significativamente los valores de Lp (a) y LDL_{ox}. La alta variabilidad en la respuesta observada para algunos marcadores sugiere la necesidad de realizar más estudios para identificar los objetivos de los productos RF y n-3RF.

Palabras clave: apolipoproteínas, arilesterasa, ECV, salchichas tipo frankfurt; homocisteína, lípidos, lipoproteínas, reducido en grasa; omega 3, patés, cerdo, lipoproteínas oxidadas, PCR, TNF α , sujetos con alto riesgo cardiovascular.

Effects of improved fat meat products consumption on emergent cardiovascular disease markers of male volunteers at cardiovascular risk

Paloma Celada · Francisco J Sánchez-Muniz · Gonzalo Delgado-Pando ·
Sara Bastida · Manuel Espárrago Rodilla · Francisco Jiménez-Colmenero ·
Begoña Olmedilla-Alonso

Received: 25 April 2016 / Accepted: 27 June 2016
© University of Navarra 2016

Abstract High meat-product consumption has been related to cardiovascular disease (CVD). However, previous results suggest the benefits of consuming improved fat meat products on lipoprotein-cholesterol and anthropometric measurements. Present study aims to assess the effect of consuming different Pâté and Frankfurter formulations on emergent CVD biomarkers in male volunteers at increased CVD risk. Eighteen male volunteers with at least two CVD risk factors were enrolled in a sequentially controlled study where different pork-products were tested: reduced-fat (RF), omega-3-enriched-RF (n-3RF), and normal-fat (NF). Pork-products were consumed during 4-week periods separated by 4-week washout. The cardiometabolic index (CI), oxidized low density lipoproteins (oxLDL), apolipoproteins (Apo) A1 and B, homocysteine (tHcys), arylesterase (AE), C-reactive Protein (CRP), tumor necrotic factor- α (TNF α), and lipoprotein (a) (Lp(a)) were tested and some other related ratios calculated. AE, oxLDL and Lp(a), AE/HDLc, LDLc/Apo B, and AE/

oxLDL rate of change were differently affected ($P < 0.01$) by pork-products consumption. RF increased ($P < 0.05$) AE, AE/HDLc and AE/oxLDL ratios and decreased TNF α , tHcys; n-3RF increased ($P < 0.001$) AE, AE/HDLc and AE/oxLDL ratios and decreased ($P < 0.05$) Lp(a); while NF increased ($P < 0.05$) oxLDL and Lp(a) levels. In conclusion, RF and n-3RF products affected positively the level of some emergent CVD markers. The high regular consumption of NF-products should be limited as significantly increased Lp(a) and oxLDL values. The high variability in response observed for some markers suggests the need to perform more studies to identify targets for RF- and n-3RF-products.

Keywords Apolipoproteins · Arylesterase · CVD · Frankfurters · Homocysteine · Lipids · Lipoproteins · Low-fat · Omega-3 · Pâtés · Pork · Oxidized lipoproteins · CRP · TNF α · High CVD risk-subjects

P. Celada · F. J. Sánchez-Muniz (✉) · S. Bastida
Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición), Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, 28040 Madrid, Spain
e-mail: frasan@ucm.es

G. Delgado-Pando · F. Jiménez-Colmenero ·
B. Olmedilla-Alonso
Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN), CSIC, 28040 Madrid, Spain

M. E. Rodilla
Servicio de Análisis, Hospital de Mérida, Badajoz, Spain

Abbreviations

AE	Arylesterase
Apo A1	Apolipoprotein A1
Apo B	Apolipoprotein B
CI	Cardiometabolic index
CRP	C-reactive protein
HDLc	Cholesterol transported by high density lipoproteins
LDLc	Cholesterol transported by low density lipoproteins
Lp(a)	Lipoprotein(a)

4.5. Publicación 5.

Cardiovascular disease markers responses in male receiving improved-fat meat-products vary by initial LDL-cholesterol levels.

Paloma Celada, Francisco José Sánchez-Muniz, Gonzalo Delgado-Pando, Sara Bastida, Manuel Espárrago-Rodilla, Francisco Jiménez-Colmenero, Begoña Olmedilla-Alonso.

Journal of Negative & No Positive Results 2016; 1(6):229-236.

<http://revistas.proeditio.com/jonnpr/article/view/1088>

Resumen:

La enfermedad cardiovascular (ECV) es prevalente en individuos con alto consumo de productos cárnicos. Estudiar los efectos del consumo de diferentes tipos de patés y salchichas tipo frankfurt sobre marcadores clásicos/emergentes de ECV en voluntarios con diferente concentración de LDLc ($<$ y $\geq 3,36$ mmol/L).

Dieciocho hombres con al menos dos factores de riesgo de ECV se enrolaron en un estudio cruzado y controlado. Consumieron productos de cerdo con contenido en grasa reducido (RF), con contenido de grasa enriquecida con omega-3 (n-3RF) y con contenido graso normal (NF) durante 4 semanas, separados por lavados de 4 semanas. Se determinaron lípidos, lipoproteínas, LDL oxidada (LDLox), apolipoproteínas (apo) y sus cocientes, homocisteína (tHcys), arilesterasa (AE), proteína C reactiva (PCR), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

La tasa de cambio para LDLox, Lp(a), AE/HDLc, LDL/apo B y AE/LDLox difirió ($p < 0,05$) entre periodos solo en voluntarios con LDLc $\geq 3,36$ mmol/L. En el periodo RF los valores de TNF α disminuyeron ($p < 0,05$) entre los voluntarios con LDLc normal-bajos mientras que la AE incrementó ($p < 0,01$) en aquellos con LDLc. La AE subió y la PCR bajó (ambas $p < 0,01$) en los voluntarios con LDLc normal-bajo mientras que la AE ($p < 0,001$) y apo B ($p < 0,01$) incrementaron en los voluntarios con LDLc alto durante el periodo n-3RF. El colesterol total ($p < 0,05$) subió en el grupo de LDLc normal-bajo mientras que la tHcys disminuyó ($p < 0,05$) en el grupo con LDLc elevado durante el periodo NF. Las diferencias de respuesta en los voluntarios de los dos grupos fueron evidentes en el periodo n-3RF, pero no en el RF.

Los sujetos con LDLc elevado resultaron ser los individuos diana para los productos n-3RF mientras que aquellos con niveles de LDLc $<3,36$ mmol/L fueron afectados más negativamente por los productos NF. Debe evitarse cualquier generalización sobre los beneficios del consumo de cárnicos funcionales.

Palabras clave: marcadores de riesgo, cerdo, salchichas tipo frankfurt, patés, reducido en grasa, omega-3, alto riesgo cardiovascular, colesterol LDL.



Original
Artículo inglés

Cardiovascular disease markers responses in male receiving improved-fat meat-products vary by initial LDL-cholesterol levels.

La respuesta de marcadores de enfermedad cardiovascular al consumo de cárnicos con composición grasa mejorada depende de los niveles iniciales de LDL-colesterol.

Paloma Celada¹, Francisco José Sánchez-Muniz¹, Gonzalo Delgado-Pando², Sara Bastida¹, Manuel Espárrago-Rodilla³, Francisco Jiménez-Colmenero², Begoña Olmedilla-Alonso².

¹Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición). Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Madrid. España.

²Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (ICTAN), CSIC. 28040-Madrid. España.

³Servicio de Análisis. Hospital de Mérida. Badajoz. España.

Abstract

Objectives: Cardiovascular disease (CVD) is prevalent in people at high meat-product consumption. To study the effect of consuming different Pâté and Frankfurter formulations on clinical/emergent CVD biomarkers in male volunteers with different initial LDL-cholesterol levels ($<$ and ≥ 3.36 mmol/L).

Method: Eighteen male volunteers with at least two CVD risk factors were enrolled in a crossover controlled study. Pork-products were consumed during 4wk: reduced-fat (RF), omega-3-enriched-RF (n-3RF), and normal-fat (NF). Pork-products were separated by 4wk washout. Lipids, lipoproteins, oxidized LDL (oxLDL), apolipoproteins (apo) and their ratios, homocysteine (tHcys), arylesterase (AE), C-reactive protein (CRP), tumor necrotic factor (TNF α) were tested.

Results: The rate of change for AE, oxLDL, Lp(a), AE/HDL-cholesterol, LDL/apo B and AE/oxLDL ratios varied ($p < 0.05$) among periods only in volunteers with LDL-cholesterol ≥ 3.36 mmol/L. TNF α decreased ($p < 0.05$) among volunteers with low-normal LDL-cholesterol values while AE increased ($p < 0.01$) in high LDL-cholesterol volunteers during the RF-period. AE increased while CRP decreased (both $p < 0.01$) in low-normal LDL-cholesterol volunteers while AE ($p < 0.001$) and apo B ($p < 0.01$) increased in the high LDL-cholesterol group during the n-3RF-period. Total cholesterol ($p < 0.05$) increased in the low/normal LDL-cholesterol group while tHcys decreased ($p < 0.05$) in the high LDL-cholesterol group during the NF-period. Differences in response in volunteers with low-normal vs. high initial LDL-cholesterol levels to the n-3RF but not to the RF meat-products seem evident.

Conclusions: Subjects with high LDL-cholesterol seem target for n-3RF products while subjects with LDL-cholesterol < 3.36 mmol/L were more negatively affected by NF-products. Any generalization about functional meat product or consumption should be avoided.

KEYWORDS

CVD risk markers; Frankfurters; Pâtes; low fat; omega-3; pork; high-CVD risk-subjects; LDL-cholesterol.

Resumen

Objetivos: La enfermedad cardiovascular (CVD) es prevalente en individuos con alto consumo de productos cárnicos. Estudiar los efectos del consumo de diferentes tipos de patés y salchichas Frankfurt sobre marcadores clásicos/emergentes de CVD en voluntarios con diferente concentración de LDL-colesterol ($<$ y $\geq 3,36$ mmol/L).

Métodos: Dieciocho hombres con al menos dos factores de riesgo de CVD se enrolaron en un estudio secuencial y controlado. Consumieron productos del cerdo reducidos en grasa (RF), RF-enriquecidos en omega-3 (n-3RF), y con contenido graso normal (NF) durante 4 semanas, separados por lavados de 4 semanas. Se determinaron lípidos, lipoproteínas, LDL oxidada (oxLDL), apolipoproteínas (apo) y sus cocientes, homocisteína (tHcys), arilesterasa (AE), proteína-C-reactiva (CRP), factor necrótico tisular (TNF α).

Resultados: La tasa de cambio para oxLDL, Lp(a), AE/HDL-colesterol, LDL/apo B y AE/oxLDL difirió ($p < 0,05$) entre periodos solo en voluntarios con LDL-colesterol $\geq 3,36$ mmol/L. En el periodo RF los valores de TNF α disminuyeron ($p < 0,05$) entre los voluntarios con LDL-colesterol normal-bajo mientras que la AE incrementó ($p < 0,01$) en aquellos con LDL-colesterol alto. La AE subió y la CRP bajó (ambas $p < 0,01$) en los voluntarios con LDL-colesterol normal-bajo mientras que la AE ($p < 0,001$) y apo B ($p < 0,01$) incrementaron en los voluntarios con LDL-colesterol alto durante el periodo n-3RF. El colesterol total ($p < 0,05$) subió en el grupo de LDL-colesterol

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: frasan@ucm.es (Francisco José Sánchez-Muniz).

Recibido el 10 de septiembre de 2016; aceptado el 17 de septiembre de 2016.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:

Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

4.6. Publicación 6.

Plasma eicosanoid and blood coagulation factor changes in volunteers at increased cardiovascular risk consuming modified fat meat products. A controlled study.

Paloma Celada, Begoña Olmedilla-Alonso, Gonzalo Delgado-Pando, Rafaela Raposo, Francisco Jiménez-Colmenero, Alba Garcimartín, Francisco J Sánchez-Muniz.

British Journal of Nutrition (2017). Manuscript BJN-RA-16-1279.R1. Entregado.

ISI Web. JCR. (2015). Índice impacto: 3.311 (23 de 80 en Nutrition & Dietetics)

Resumen:

El riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) es frecuente en los consumidores de gran cantidad de productos cárnicos. Se comparó el efecto del consumo de patés/salchichas reformulados al reducir la grasa y/o modificar su composición grasa con el efecto del consumo de los productos convencionales, sobre el colesterol LDL plasmático, el tromboxano A₂ (como TXB₂), la prostaciclina I₂ (PGI₂ como 6-keto-PGF_{1α}), el Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPA), fibrinógeno y antitrombina en voluntarios con alto riesgo de ECV.

Dieciocho hombres voluntarios inscritos en un estudio ciego, no aleatorizado y cruzado controlado, consumieron 200 g de salchichas y 250 g de patés por semana durante tres periodos de 4 semanas: reducción de la grasa (RF); n-3-enriquecido-RF (n-3RF), y la grasa normal (NF), separados por 4 semanas de lavado.

El análisis estadístico se estratificó basándose en el colesterol LDL inicial (<y ≥3,36 mmol / L). Los participantes completaron dos registros dietéticos por periodo (basal y final). El periodo n-3RF disminuyó significativamente la contribución energética de AGS pero aumentó el de AGPn-3. La tasa de cambio de TXB₂ (p=0,037) y 6-keto-PGF_{1α} (p=0,048) difirió significativamente entre los periodos. El fibrinógeno y la 6-keto-PGF_{1α} disminuyeron (p <0,05) después del periodo RF. TXB₂, 6-keto-PGF_{1α} y LDLc disminuyeron después de los periodos n-3RF, mientras que TXB₂ y fibrinógeno

aumentaron durante el periodo NF. Aunque los índices de cambios de TXB_2 difirieron entre los periodos en ambos grupos de colesterol LDL (ambos $p < 0,05$), otros marcadores cambiaron de forma diferente después de los periodos en ambos grupos de voluntarios (por ejemplo, fibrinógeno y 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ disminuyeron en los voluntarios con LDLc alto durante el periodo RF). En conclusión, dado el cambio (%) de LDLc y TXB_2 , el consumo de productos n-3RF y de RF, parece preferible al de NF. Los voluntarios con niveles altos de LDLc parecen objetivos más adecuados para consumir estos productos de carne con perfil graso modificado.

Palabras clave: TTPA, antitrombina, fibrinógeno, grasa mejorada, productos cárnicos, prostaciclina, tromboxano.

BRITISH JOURNAL
of NUTRITION



CAMBRIDGE
UNIVERSITY PRESS

**Plasma eicosanoid and blood coagulation factor changes in
volunteers at increased cardiovascular risk consuming
improved fat meat products. A controlled study.**

Journal:	<i>British Journal of Nutrition</i>
Manuscript ID	BJN-RA-16-1279.R1
Manuscript Type:	Research Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Celada, Paloma; UCM: University Complutense Madrid, Nutrition Olmedilla-Alonso, Begoña; CSIC ICTAN: Inst. of Food Science, Technology and Nutrition, Dept. of Metabolism and Nutrition Delgado-Pando, Gonzalo; CSIC ICTAN: Inst. of Food Science, Technology and Nutrition, Dept. of Metabolism and Nutrition Raposo Gonzalez, Rafaela; UCM: University Complutense Madrid, Fisiología Jimenez-Colmenero, Francisco; CSIC ICTAN: Inst. of Food Science, Technology and Nutrition, Dept. of Metabolism and Nutrition Garcimartín, Alba; UCM: University Complutense Madrid, Farmacología Sánchez-Muniz, Francisco; UCM: University Complutense Madrid, Nutrition
Keywords:	thromboxane, prostacyclin, CVD-risk, modified fat, meat products
Subject Category:	Metabolism and Metabolic Studies

SCHOLARONE™
Manuscripts

4.7. Publicación 7.

Improved-fat pâtés and frankfurter intake partially blocked the insulin-resistance induced by the consumption of conventional meat products in overweight-obese volunteers.

Paloma Celada, Francisco J Sánchez-Muniz, Gonzalo Delgado-Pando, Francisco Jiménez-Colmenero, Begoña Olmedilla-Alonso.

Journal of Physiology and Biochemistry (2017) Entregado.

ISI Web. JCR. (2015). Índice impacto: 2.054 (45 de 83 en Physiology y 201 de 289 en Biochemistry & Molecular Biology)

Resumen

Consumir elevadas cantidades de carne procesada puede relacionarse con ECV y con el riesgo de padecer cáncer colorrectal. El objetivo de este estudio es comparar el efecto del consumo de patés/salchichas reformulados mediante la reducción de su grasa y/ o la mejora de su composición grasa con la de productos convencionales sobre marcadores plasmáticos de resistencia/sensibilidad a la insulina en voluntarios con alto riesgo cardiovascular.

Dieciocho hombres voluntarios se inscribieron en un estudio no aleatorizado-controlado cruzado en el que tres diferentes productos cárnicos (200 g de salchichas y 250 g de patés por semana) se consumieron secuencialmente durante 4 semanas: grasa reducida (RF); n-3-enriquecido-RF (n-3RF), y contenido graso normal (NF), separados por 4 semanas de lavado. Las respuestas también se probaron en voluntarios estratificados de acuerdo con sus niveles iniciales de LDLc ($< y \geq 3,36$ mmol/L). Las tasas de cambio del LDLc, la insulina y HOMA-IR aumentaron un 10%, 20,1% y 24,2%, respectivamente (todos $p < 0,05$) después del periodo NF, mientras que no cambiaron después de los periodos RF o n-3RF. En los voluntarios con LDLc inicial $< 3,36$ mmol/L, los niveles de LDLc aumentaron (11,7%, $p < 0,05$) después del periodo NF, mientras que se encontraron diferencias significativas ($> 30\%$, ambas $p < 0,05$) entre la tasa de cambio observada en NF *vs.* los periodos n-3RF para la insulina y HOMA-IR.

En conclusión, dado el cambio de insulina y el marcador de resistencia a la insulina, el consumo de productos n-3RF parece preferible al de NF. Los voluntarios con LDLc inicial $<3,36$ mmol/L parecen ser objetivos para los productos n-3RF frente a NF.

Palabras clave: ECV, insulina, resistencia/sensibilidad a la insulina, salchichas, reducido en grasa, omega-3, patés, cerdo, sujetos con alto riesgo cardiovascular.

Journal of Physiology and Biochemistry

Improved-fat pâtés and frankfurter intake partially blocked the insulin-resistance increase induced by the consumption of conventional meat products in overweight-obese volunteers --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	JPBY-D-17-00118	
Full Title:	Improved-fat pâtés and frankfurter intake partially blocked the insulin-resistance increase induced by the consumption of conventional meat products in overweight-obese volunteers	
Short Title:	Insulin-resistance and improved meat-products	
Article Type:	Original Article	
Section/Category:	Nutrition and Metabolism - M ^a Jesús Moreno	
Keywords:	CVD; Insulin, insulin resistance/sensitivity; Frankfurters; low-fat; omega-3; pâtés; pork; high CVD risk-subjects	
Corresponding Author:	Francisco J Sánchez-Muniz, PhD Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Farmacia Madrid, Madrid SPAIN	
Corresponding Author Secondary Information:		
Corresponding Author's Institution:	Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Farmacia	
Corresponding Author's Secondary Institution:		
First Author:	Paloma Celada, PhD	
First Author Secondary Information:		
Order of Authors:	Paloma Celada, PhD	
	Francisco J Sánchez-Muniz, PhD	
	Gonzalo Delgado-Pando, PhD	
	Francisco Jiménez-Colmenero	
	Begoña Olmedilla-Alonso, PhD	
Order of Authors Secondary Information:		
Funding Information:	Consolidated Edison (US) (CSD2007-00016)	Not applicable
	Consejo Superior de Investigaciones Científicas (201470E056)	Not applicable
	Secretaría de Estado de Investigación, Desarrollo e Innovación (AGL2014-53207-C2-2R)	Not applicable
Abstract:	<p>The high consumption of meat products has been related to increased cardiovascular disease and colorectal cancer risks. The study aims to compare the effect of consuming pâtés/frankfurters formulated by reducing their fat and/or improving their fat composition with that of conventional ones on plasma insulin-resistance/sensitivity markers in volunteers at high CVD risk. Eighteen male volunteers enrolled in a non-randomized-crossover-controlled study where three different meat-products (200g of frankfurters and 250g of pâtés per week) were sequentially consumed during 4-wk periods: reduced fat (RF); n3-enriched-RF (n-3RF), and normal fat (NF), separated by 4-wk washouts. Responses were also tested in volunteers stratified according to their initial LDL-cholesterol levels (LDLc) (< and ≥ 3.36 mmol/L). LDLc, insulin, and HOMA-IR rate of change (%) increased by 10%, 20.1% and 24.2%, respectively (all P<0.05) after the NF period while they did not change following the RF or n-3RF periods. In</p>	

	<p>volunteers with initial LDLc<3.36 mmol/L, LDLc levels increased (11.7%; P<0.05) following the NF period while significant differences (>30%; both P<0.05) were found between the rate of change observed in the NF vs. the n-3RF periods for insulin and HOMA-IR. In conclusion, given the change of insulin and insulin-resistance marker, the n-3RF product consumption seems preferable to that of NF. Volunteers with initial LDLc<3.36 mmol/L seem to be targets for n-3RF products vs. NF.</p>
Suggested Reviewers:	<p>Stephanie Schoppen Professor, Universitat Hamburg schoppen@bni-hamburg.de She is expert in nutrition and clinical research</p>
	<p>Ascension Marcos, PhD Senior Researcher, Consejo Superior de Investigaciones Cientificas amarcos@ictan.csic.es She knows about nutrigenomic and obesity</p>
	<p>Gonzalo Zurera, PhD Professor, Universidad de Cordoba gzurera@uco.es He works on food technology and bromatology</p>
	<p>Carolina Palmeros Researcher, Universidad Veracruzana cpalmeros@uv.mx She is expert in nutrition</p>
	<p>Mirandeli Bautista Ávila Proffesor, Universidad Autonoma del Estado de Hidalgo mbautista@uaeh.mx She has worked with active compounds</p>

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

5.1. Objetivos prioritarios.

Teniendo en cuenta que el objetivo prioritario de esta Tesis Doctoral era estudiar en voluntarios con riesgo cardiovascular incrementado, el efecto del consumo de derivados cárnicos potencialmente funcionales, se incluyeron en el estudio de intervención voluntarios que cumplían las premisas exigidas en la selección de los mismos (Materiales y métodos, sección 3.1.).

Tabla 15. Características y riesgo cardiovascular de los voluntarios (n=18) al inicio del estudio.

	Niveles basales	Valores riesgo CV ⁽¹⁾	Prevalencia de riesgo CV (n/%)
Edad (años)	44,9±10,3		
IMC (kg/m²)	28,6±2,5	≥30 kg/m ²	4/22
Peso (kg)	84,8±10,3		
Perímetro cintura (cm)	100,3±7,1	≥102 cm	6/33
Grasa corporal (%)	29,2±4,0		
CT (mmol/L)	5,9±0,5	≥5,69 mmol/L	13/72
TG (mmol/L)	1,48±0,9	≥1,69 mmol/L	4/22
HDLc (mmol/L)	45,7±8,5	<1,03 mmol/L	6/33
Glucosa (mmol/L)	4,97±0,9		
Presión arterial (mm Hg)			
Sistólica	120,3±10,5	≥130 mmHg	2/11
Diastólica	76,6±9,6	≥85 mmHg	6/33
Consumo de alcohol			
Nunca			7/39
Alguna vez			9/50
(1-2 bebidas/semana)			
Diariamente			2/11
Tabaco			
No fumadores			13/72
Fumadores			5/28
(10-20 cigarros/día)			

Media ± DS de 18 voluntarios. Para la transformación de mmol/L de colesterol, triglicéridos y glucosa en mg/dL se multiplican los valores por 38,68; 89 y 18, respectivamente. Una ración de alcohol corresponde a 15 g de alcohol. ⁽¹⁾ NCEP (National Cholesterol Education Program, 2001); CT, colesterol total; TG, triglicéridos; CV, cardiovascular. Adaptada de **Publicación 6**, Celada y cols. (2017a).

En la **tabla 15** se presenta un resumen y la prevalencia de riesgo cardiovascular en los voluntarios atendiendo a las características basales de algunos parámetros representativos.

En un principio se incluyeron a 21 voluntarios a la hora de estudiar el efecto de los productos cárnicos sobre las concentraciones de HDLc, LDLc, TG y LDLox (Delgado-Pando y cols., 2013). Sin embargo, dado que los cambios observados en algunos parámetros antropométricos, como el perímetro de cintura y de cadera e índice de conicidad, eran sensiblemente diferentes atendiendo al género, aparte de la baja proporción de mujeres participantes, y ante las indicaciones de una especialista en estadística de la Subdirección General de Apoyo a la Investigación del CSIC, se decidió excluir a las mujeres del estudio (**Figuras 13a y 13b**) y proceder a estudiar y discutir los resultados de la intervención solo en los varones

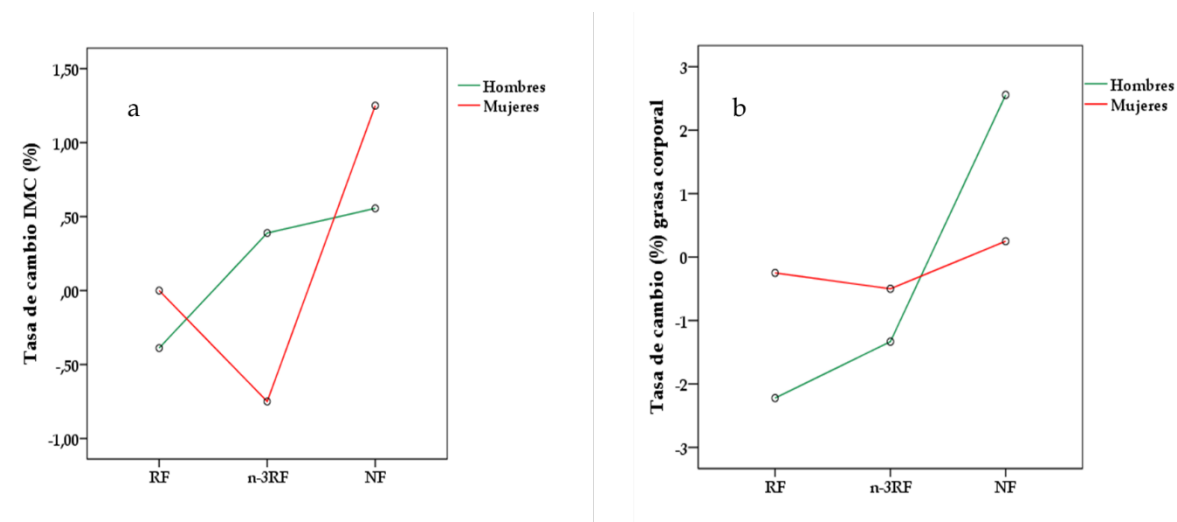


Figura 13. Valores medios de la tasa de cambio (%) del índice de masa corporal (IMC) (a) y de la grasa corporal (b) en hombres y mujeres en los tres periodos de la intervención nutricional. RF, productos cárnicos reducidos en grasa; n3-RF, productos cárnicos enriquecidos en ácidos grasos omega 3 (AGPn-3); NF, productos cárnicos normograsos. Fuente: Publicación 3, Celada y cols. (2015).

Tomando como referencia los valores que la ATP III considera (NCEP, 2001), los voluntarios presentaban uno o más factores de riesgo cardiovascular. Así, los valores de IMC, perímetro de cintura, CT y TG, HDLc estuvieron alterados respectivamente en un 22%, 33%, 72%, 22% y 33%, de los voluntarios. La concurrencia de dos o más factores de

riesgo fue reducida; solo tres de los voluntarios (17%) presentaban tres criterios requeridos por la NECP (2001) para el diagnóstico de síndrome metabólico.

La composición de los productos cárnicos utilizados en el estudio de intervención nutricional se ha detallado en el apartado de Materiales y métodos (sección 3.2.; tabla 13).

5.2. Objetivos específicos.

5.2.1. Problemática del consumo de carne y derivados cárnicos.

Con la finalidad de cumplir el primer objetivo específico de esta Tesis Doctoral se profundizó en la problemática actual del consumo elevado de carne y derivados indagando en las consecuencias de dicho consumo y en las posibles pautas a seguir para paliar, si los hubiese, sus efectos negativos. Sin negar el papel tan importante que tiene la carne en la dieta, existe información epidemiológica abundante que aconseja un consumo moderado de la misma pues un abuso en su ingesta puede estar asociado con la aparición de determinadas enfermedades degenerativas, como sería el cáncer, aspecto que en los últimos tiempos ha generado bastante alarma social (OMS, 2015). Sin embargo, la generalización de tal afirmación ha sido rebatida por diferentes grupos considerando que la variedad de productos cárnicos es elevada y que difieren enormemente en su composición cárnica e ingredientes que incorporan (Celada y Sanchez-Muniz, 2016). Además, en muchos casos los estudios observacionales consultados no cumplen con los criterios epidemiológicos señalados por Hill (1965) por lo que deben ser contemplados con cautela.

Ya que existe evidencia creciente a) del consumo de carne y derivados, b) de la relación del consumo elevado de productos cárnicos con la obesidad/sobrepeso (Sánchez-Muniz y cols., 2013; Sánchez-Muniz, 2016; Sánchez-Muniz y Sanz Pérez, 2014), c) de la relación obesidad/sobrepeso y cáncer de colon (Wyness y cols., 2011), y d) que todos los voluntarios tenían sobrepeso y uno de cada 3 perímetro abdominal incrementado, pareció lógico indagar en esta problemática.

El mecanismo más llamativo que vincula la carne y el desarrollo de cáncer implica a varios componentes que se forman durante el cocinado a altas temperaturas como son las aminas heterocíclicas (HCAs) y los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PHAs) (OMS, 2015). Por otra parte la presencia de hierro hemo y la formación endógena de N-nitrosocompuestos (NOCs) parecen ser los factores potenciales más probables en la

contribución de las carnes procesadas al cáncer colorrectal (Demeyer y cols., 2008). También se está teniendo en cuenta el mecanismo recientemente planteado por Samraj y cols. (2014) llamado xenosialitis (inflamación producida por la reacción inmune que provocan algunos alimentos) [**Publicación 2** (Celada y Sánchez-Muniz, 2016)]. Respecto a las HCAs es difícil establecer la relación porque las cantidades consideradas carcinogénicas en animales son muy superiores a las que se pueden consumir en la fritura de carne (Alaejos y cols., 2008), por lo que su extrapolación al desarrollo de cáncer en humanos debe hacerse con cautela. Ha de recalcarse que en algunos trabajos revisados por la OMS (OMS, 2015), las temperaturas empleadas en la producción de HCAs son muy elevadas (p. ej. 280 °C) y lejanas a la práctica habitual de la fritura en la dieta mediterránea (**Publicación 1** (Celada y cols. 2016a) y **publicación 2**).

Los PAHs se generan cuando la carne se cocina sobre una llama, y en mucho menor cuantía cuando se realiza en otra forma de cocinado. Aun en el peor de los casos las evidencias que los relacionan con cáncer de colon son muy débiles (Cross y Sinha, 2004).

Los NOCs se forman al reaccionar los óxidos de nitrógeno y el nitrito y/o nitratos con aminas secundarias y N-alquilamidas (Ordóñez Pereda y cols., 2008). Estos son los compuestos que más controversia han generado y los que requieren más puntualización. Aunque se ha intentado demostrar una relación directa entre el consumo de nitritos o nitratos y la formación de compuestos NOCs y el desarrollo de cáncer, los resultados epidemiológicos no han sido concluyentes, posiblemente debido a la dificultad para establecer el tiempo y el nivel de exposición necesarios para ello (OMS, 2015). Además, debemos puntualizar que ninguna carne fresca contiene nitritos y/o nitratos; sin embargo, tales aditivos se utilizan mezclándolos de forma homogénea con los derivados cárnicos o junto a la sal que se utiliza para el curado.

Para paliar en la medida de lo posible los efectos negativos de estos compuestos, se deben seguir ciertas pautas con los productos cárnicos, tanto en su procesamiento como en el cocinado que se resumen en los cuatro puntos siguientes:

a) Reducir la presencia de nitritos/nitratos en los alimentos hasta donde sea posible, sin que suponga una pérdida de la protección que estos compuestos ofrecen (Buchanan y Solberg, 1972; O'Leary y Solberg, 1976).

b) Utilizar tratamientos térmicos suaves durante el cocinado, evitando alcanzar temperaturas elevadas.

c) Emplear recipientes destapados para favorecer la volatilización de las N-nitrosaminas.

d) Prescindir del consumo de la grasa de lixiviación originada durante el cocinado.

5.2.2. Efectos de los productos cárnicos modificados en la dieta.

La inclusión de alimentos potencialmente funcionales en la dieta busca obtener unos efectos específicos para los que son diseñados. Sin embargo, pudiera ocurrir que afectaran de forma no deseada o esperada al consumo de otros alimentos, dificultando o haciendo equívoca la interpretación de los resultados que se atribuyen a los alimentos funcionales objeto de estudio. Cuando estos productos cárnicos se incluyeron en la dieta siguiendo las pautas descritas en el apartado de Materiales y métodos (sección 3.1.), se comprobó que su consumo no supuso cambios en el IAS [Publicación 3 (Celada y cols., 2015)] que, como ya se definió, es considerado un marcador global de calidad de dieta (Norte Navarro y Ortiz Moncada, 2011) (Figura 14).

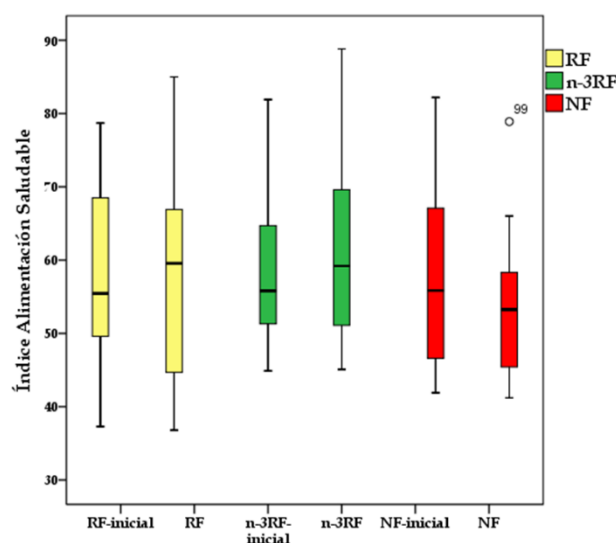


Figura 14. Cambio del índice de alimentación saludable (IAS) en los voluntarios del estudio a lo largo de los tres periodos de intervención. RF, periodo con productos cárnicos reducidos en grasa; n-3RF, periodo con productos cárnicos enriquecidos en AGPn-3; NF, periodo con productos cárnicos normograsos. Fuente: **Publicación 3**.

La contribución de macronutrientes a la dieta por parte de los productos cárnicos se muestra en la **Figura 15**. Es de destacar que en el periodo n-3RF hay una disminución

significativa de la contribución a la energía por parte de los lípidos y los AGS ($p < 0,05$ y $p < 0,01$, respectivamente), mientras que la contribución de los AGPn-3 a la energía aumentó significativamente ($p < 0,001$) (**Publicación 3**). Como se discutirá más adelante, en este periodo tienen lugar modificaciones metabólicas destacables por lo que no es aventurado asegurar que los cambios en el aporte de AGPn-3 son los principales responsables.

El hígado utilizado en la elaboración de los patés presenta altas concentraciones de algunas vitaminas (vitamina A, vitamina B₁₂) y minerales (p. ej. hierro) (Sociedad Española de la Nutrición, 2008) aspecto que explica el aumento observado en estos micronutrientes en la dieta (Ver publicación 3). En la **Figura 16** observamos que inicialmente un número relevante de voluntarios no cubrían el 70% de las ingestas recomendadas diarias (RDA) de energía y muchos nutrientes (**Publicación 3**). Aunque ese número disminuyó con el consumo de los productos cárnicos (excepto para la vitamina A (equivalentes de retinol)), no se consiguió que cubrieran ese mínimo del 70% de las RDA recomendadas por la Sociedad Española de la Nutrición (Moreiras y cols., 2009).

La inclusión de los productos cárnicos RF y n-3RF respecto a los NF (**Figura 17**) supone una reducción considerable del cociente n-6/n-3 (19% y 64%, respectivamente) y un aumento en el de hidratos de carbono/AGS (aproximadamente un 30% en los dos) (**Publicación 3**) lo que supuso cambios en la dieta a un perfil más correcto de marcadores nutricionales relacionados con la sensibilidad a la insulina. Smith y cols. (2012) han señalado que dietas con un menor cociente hidratos de carbono/AGS elevan los niveles del marcador HOMA-IR y Martín de Santa Olalla y cols. (2009) señalan una relación positiva de la sensibilidad a la insulina al disminuir el cociente n-6/n-3. Estos aspectos sugieren que el consumo de los derivados cárnicos puede tener efectos beneficiosos sobre la sensibilidad a la insulina y por tanto sobre algunos marcadores de síndrome metabólico como se discutirá más adelante.

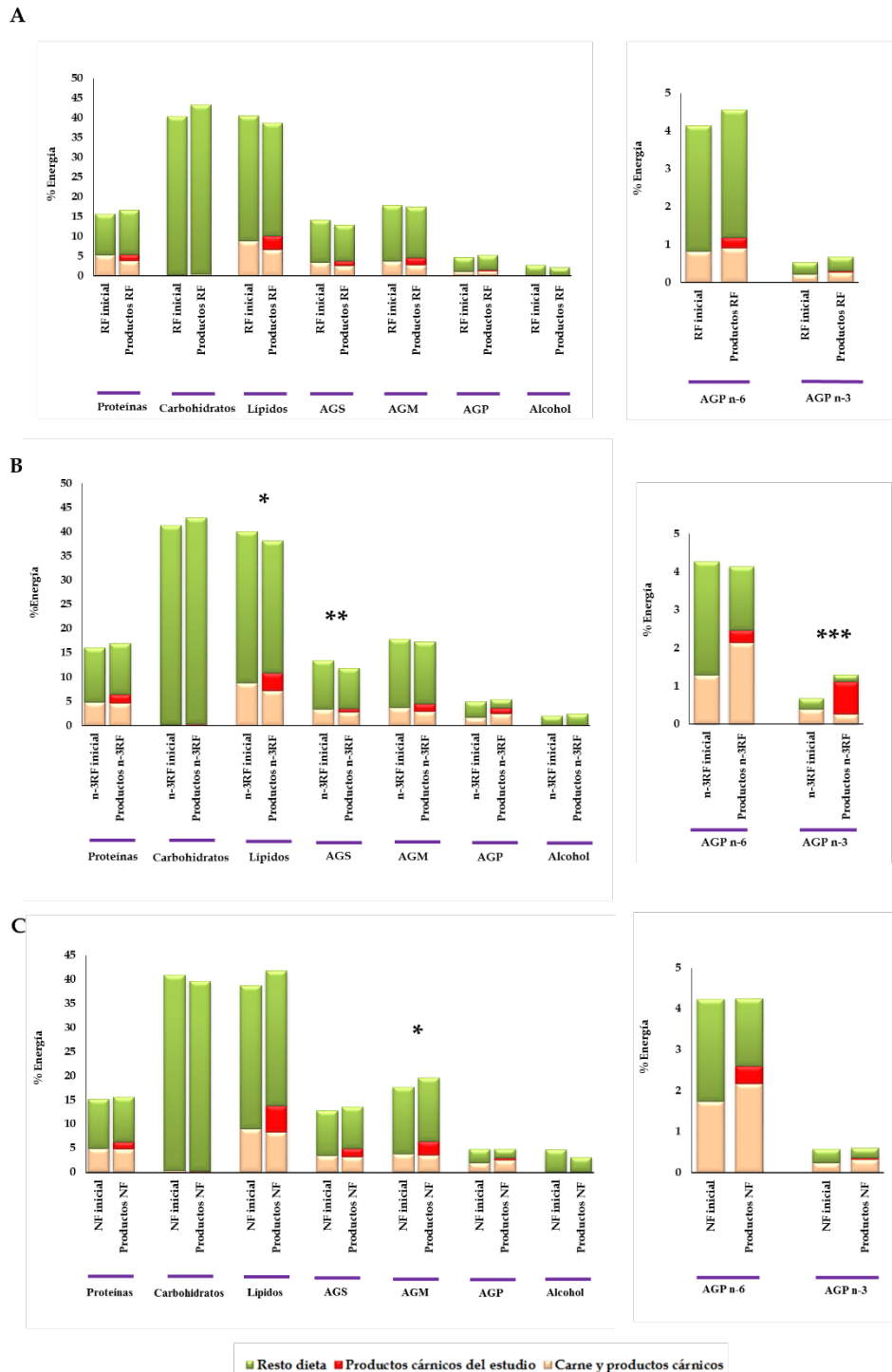


Figura 15. Contribución al total de la energía (% Energía) de proteínas, hidratos de carbono, lípidos, ácidos grasos saturados (AGS), ácidos grasos monoinsaturados (AGM), ácidos grasos poliinsaturados (AGP) totales, ácidos grasos poliinsaturados omega 6 (AGPn-6) y ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (AGPn-3). A, periodo reducido en grasa (RF); B, periodo enriquecido en omega 3 (n-3RF); C, periodo normograso (NF). Los datos reseñados como iniciales se refieren a los datos correspondientes a la semana previa antes de comenzar cada periodo experimental. Diferencias significativas entre los valores iniciales y los experimentales * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ y *** $p < 0,001$. Fuente: **Publicación 6** (Celada y cols., 2017a).

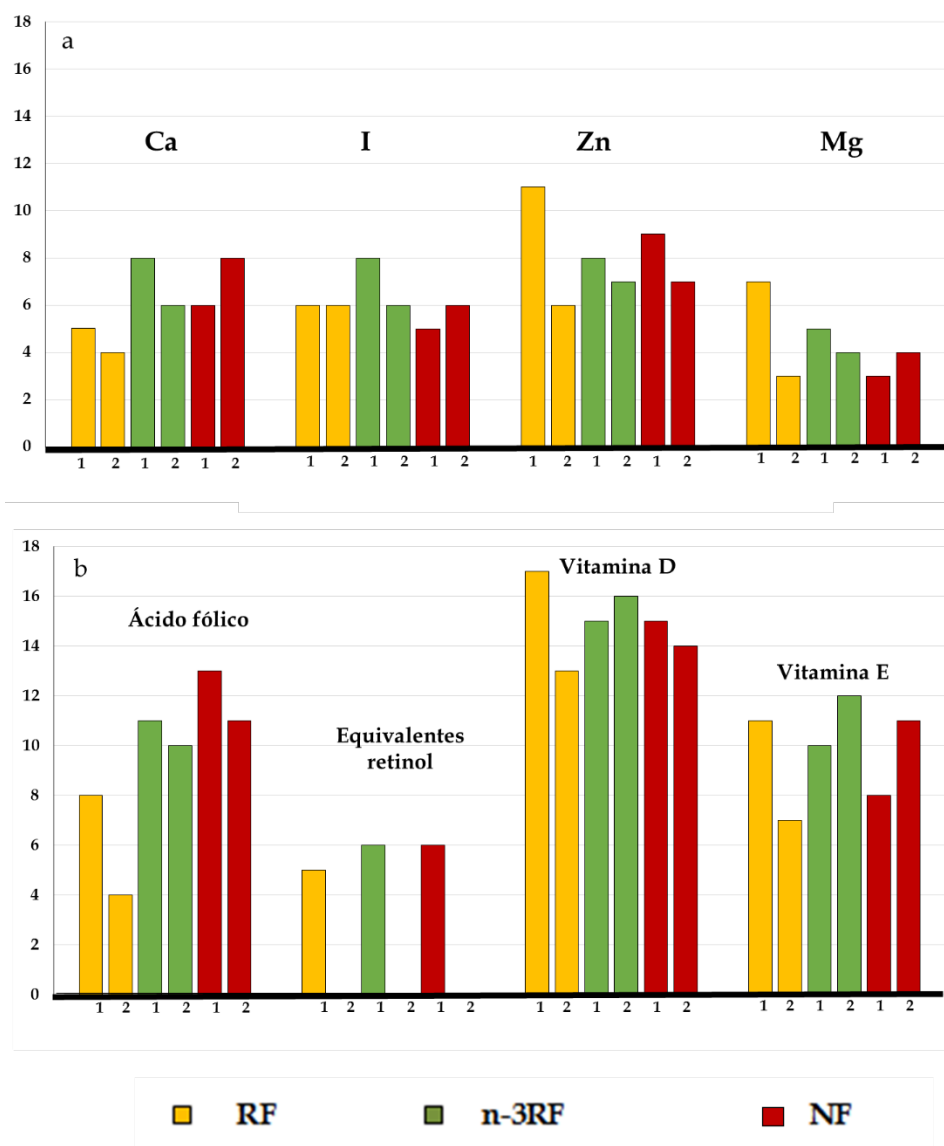


Figura 16. Número de voluntarios que no cumplieron con el 70% de las RDA para algunos minerales (figura 16a) y algunas vitaminas (figura 16b) en cada intervención y en sus respectivos basales. 1, inicio del periodo; 2, intervención con los productos cárnicos. RF, productos cárnicos reducidos en grasa; n-3RF, productos cárnicos enriquecidos en omega-3; NF, productos cárnicos normograsos. RDA, recomendaciones diarias de energía y nutrientes. Fuente: **Publicación 3**.

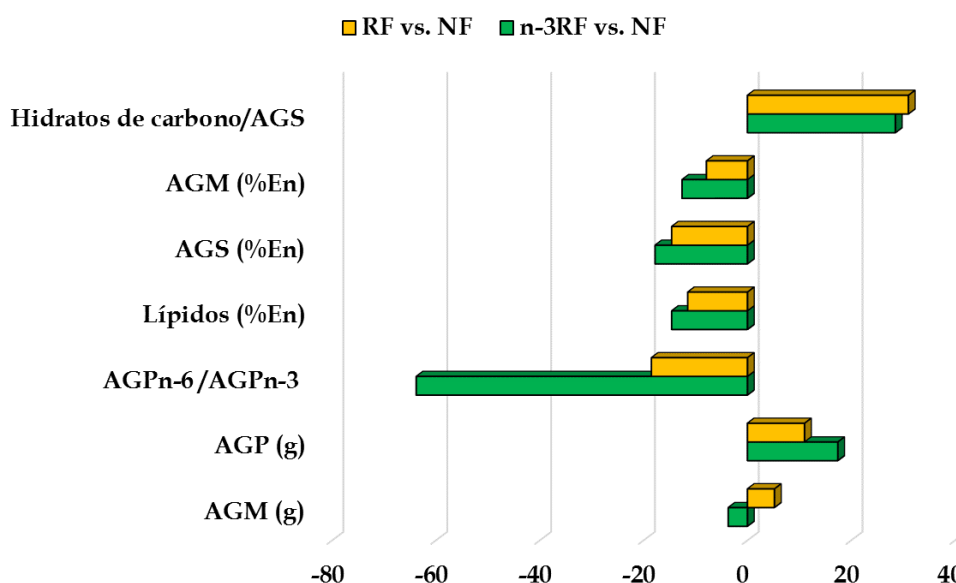


Figura 17. Cambios de algunos marcadores de la dieta por la inclusión de los productos cárnicos RF y n-3RF respecto de los NF. RF, productos cárnicos reducidos en grasa; n-3RF, productos cárnicos enriquecidos en AGPn-3; NF, productos cárnicos normograsos. Figura elaborada a partir de los datos de **publicación 3**.

5.2.3. Efectos de los productos cárnicos modificados en los marcadores antropométricos.

Durante el periodo RF la grasa corporal (%), el perímetro de cintura y el ICC disminuyeron significativamente ($p < 0,01$, $p < 0,05$ y $p < 0,01$, respectivamente) (**Figura 18**). La tasa de cambio presentó diferencias significativas entre periodos, en la grasa corporal (%) y el ICC ($p = 0,018$ y $p = 0,031$, respectivamente). Se consiguió una reducción de la grasa corporal (%) del 2,3% en el periodo RF y del 1,3% en el n-3RF, mientras que en el periodo NF, aumentó en un 2,6% (**Publicación 3**). Por tanto, considerando los cambios encontrados en la grasa corporal en los tres periodos, puede afirmarse que el consumo de RF *vs.* NF implicaría reducir la grasa corporal en un 4,9% mientras que el de n-3RF *vs.* NF sería de un 3,9% (**Figura 19**).

Estos cambios antropométricos, aunque modestos, no son desdeñables pues una reducción de la grasa corporal, del perímetro de cintura y/o del ICC, conllevan una reducción del riesgo de padecer ECV (Rodríguez-Rodríguez y cols., 2011; Guize y cols., 2008).

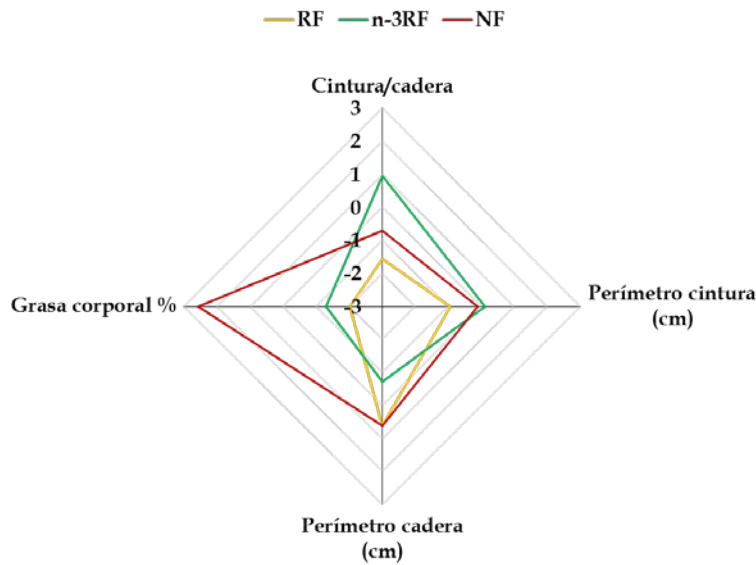


Figura 19. Cambios de algunos marcadores antropométricos en los tres periodos de intervención. RF, productos cárnicos reducidos en grasa; n-3RF, productos cárnicos enriquecidos en AGPn-3; NF, productos cárnicos normograsos. Figura creada a partir de los datos de la **publicación 3**.

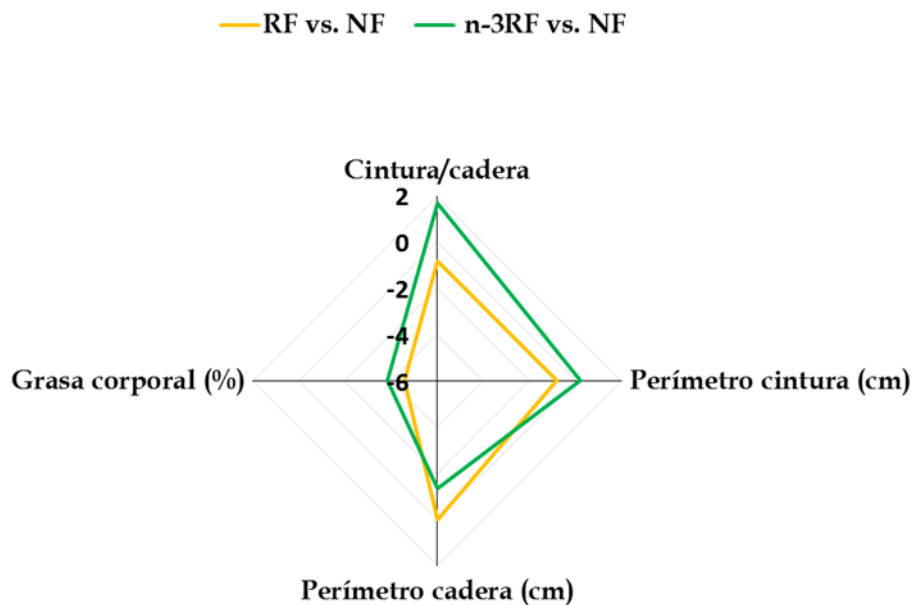


Figura 18. Cambios de algunos parámetros antropométricos en una comparación global por la inclusión de los productos cárnicos RF y n-3RF en la dieta respecto de los NF. RF, productos cárnicos reducidos en grasa; n-3RF, productos cárnicos enriquecidos en AGPn-3; NF, productos cárnicos normograsos. Figura creada a partir de los datos de la **publicación 3**.

5.2.4. Efectos de los productos cárnicos en factores emergentes de riesgo cardiovascular.

La ingesta de los productos cárnicos del estudio afectó de manera distinta a algunos marcadores emergentes de riesgo cardiovascular [**Publicación 4** (Celada y cols., 2016) y **publicación 5** (Celada y cols., 2016c)]. Además, con el fin de identificar más detalladamente los efectos de estos productos cárnicos, los voluntarios fueron clasificados según sus niveles iniciales de LDLc ($<$ y $\geq 3,36$ mmol/L), ya que, según Palomaki y cols. (2010), su reducción es un factor importante para disminuir el riesgo de ECV.

Mientras que la diferencia neta en el cambio de LDLc entre los periodos NF y RF fue del 6,6%, la observada entre los periodos NF y n-3RF fue de 16% (**Publicación 6**). Según Manninen y cols. (1988) dicho cambio implicaría una importante reducción (más del 34%) de la probabilidad de muerte por enfermedad cardíaca, infarto de miocardio no fatal e infarto de miocardio fatal.

En línea con los cambios en el LDLc observamos que la oxidación de las LDL (medidas como LDLox) fue menor en los periodos RF y n-3RF mientras que el aumento de actividad de la AE, directamente o a través de sus cocientes AE/LDLox y AE/HDLc, fue mayor, lo que sugiere un menor estatus oxidativo de la LDL en dichos periodos de intervención (**Publicaciones 4 y 5**). También las concentraciones de Lp(a) se afectaron de forma relevante en este periodo y en comparación con el NF (**Publicación 4**) sugiriendo no solo protección cardiovascular sino también frente a posibles accidentes cerebrovasculares relacionados con la reducción de la fibrinólisis y eliminación de trombos (Harpel y cols. 1989).

Es importante comentar que durante el periodo n-3RF no cambia la concentración de apo B pero sí se reduce el cociente LDLc/apo B (**Publicación 4**), el cual es utilizado como marcador del tamaño de las LDL y de la aterogenicidad (Carmena, 2010). Como cada partícula de LDL contiene una molécula de apo B (Carmena, 2010), cada incremento porcentual de apo B que se produce en el periodo n-3RF indica un incremento equivalente de partículas de LDL. La falta de cambio en el número de LDL podría responder por un lado al efecto que tienen los ácidos grasos n-3 reduciendo la síntesis de sus precursores las VLDL (Harris y cols., 2008) y por otro a que partículas LDL enriquecidas con AGPn-3 son mal reconocidas por el receptor de la LDL en algunas

personas, particularmente en diabéticos (Harris y cols., 2008). Nuestros datos sugieren, por tanto, que en el periodo n-3RF hay el mismo número de LDL, en teoría, más pequeñas y susceptibles de oxidarse y ser aterogénicas. No obstante, como hemos señalado, en ese periodo se produce un incremento marcado de las AE que las protege tal como señala la reducción de los niveles de LDLox.

Lamarche y Couture (2015) señalan que el consumo de AGS contribuye a incrementar tanto los niveles de apo A1 como de apo B. Skulas-Ray y cols. (2015) descubrieron que diferentes cantidades de AGPn-3 no eran capaces de modificar las concentraciones de apo A1, mientras que tan solo cantidades elevadas de EPA+DHA (3,4 g) podían disminuir los valores de apo B. En el estudio que nos ocupa, no se observaron diferencias significativas en las concentraciones de ambas apo en ambos periodos a pesar de que la contribución a la energía de los AGS disminuyó significativamente en el periodo n-3RF y tendió a incrementarse durante el NF, posiblemente porque el cambio absoluto de consumo de los AGS y de AGPn-3 no fue muy elevado (**Publicaciones 3 y 4**).

Teniendo en cuenta resultados de otros estudios previos (Canales y cols., 2010; Sánchez-Muniz y cols., 2003) cabría esperar que los individuos con niveles iniciales de LDLc más elevados fueran los más beneficiados de la intervención nutricional particularmente en el periodo n-3RF, lo que redundaría en beneficios en otros marcadores de riesgo cardiovascular dado el papel central de esta lipoproteína. No obstante, los resultados obtenidos no permiten generalizar, ya que no siempre es este grupo de voluntarios el más beneficiado (**Publicación 5**).

El incremento de AE en los periodos RF y n-3RF sugieren un aumento del estatus antioxidante para las lipoproteínas. De hecho en el periodo NF la LDLox y la Lp(a) aumentan mientras que la AE no presenta cambios. La actividad de la AE aumentó en todos los voluntarios en los periodos RF y n-3RF, pero más en los individuos con niveles iniciales de LDLc altos. El cociente LDLc/apo B de este grupo de voluntarios, disminuyó en el periodo n-3RF, pero el cociente HDLc/apo A1 tiende a aumentar. Esto puede sugerir que los productos cárnicos del estudio tienen un efecto de 'doble filo' particularmente en los voluntarios con altos niveles de LDLc (**Publicación 5**).

La disminución observada en el cociente LDLc/apo B sugiere la presencia de LDL más pequeñas y más oxidadas (Carmena, 2010), mientras que la relación HDLc/apo A1

sugiere que las partículas de HDL son metabólicamente menos activas (Bastida y cols., 1998). El aumento de la actividad de la AE parece ser responsable de bloquear, al menos parcialmente, el aumento de oxidación de las LDL y las HDL durante este periodo que se caracterizó por un alto consumo de ácidos grasos n-3.

El aumento de Lp(a) que se da en el periodo NF (**Publicación 4**) supone un factor importante de riesgo cardiovascular (Kamstrup y cols., 2009). Cuando se segmenta la población atendiendo a los niveles iniciales de LDLc (**Publicación 5**), los niveles de Lp(a) disminuyen en los dos grupos de voluntarios en el periodo n-3RF, mientras que en el periodo NF aumentan, siendo este cambio significativo en los individuos con niveles iniciales de LDLc elevados ($\geq 3,36$ mmol/L). La tendencia de la Lp (a) a disminuir en los voluntarios con LDLc $\geq 3,36$ mmol/L durante el periodo n-3RF puede contrarrestar el aumento de apo B y las consecuencias derivadas para las LDL. Sin embargo, se ha sugerido que Lp (a) es un importante portador de fosfolípidos oxidados (Trpkovic y cols., 2015). Los mecanismos por los que las composiciones de macronutrientes influyen en los niveles de Lp (a) son desconocidos. Aunque varios estudios han sugerido poca o ninguna respuesta de Lp (a) a los cambios en la dieta (Haring y cols., 2014), Shin y cols. (2007) observaron aumentos en Lp (a) después de una dieta rica en grasas y baja en carbohidratos en comparación con una dieta baja en grasas y alta en carbohidratos. Berglund y cols. (2007) informaron de un ligero aumento de la Lp (a) al reemplazar la grasa saturada por grasa monoinsaturada, lo cual está en consonancia con nuestros resultados. Un resumen de los cambios observados en estos marcadores en los voluntarios atendiendo a los niveles iniciales de LDLc se representa en la **figura 20**.

La tHcys disminuye significativamente en el periodo RF (**Publicación 4**). Los niveles de tHcys están relacionados con la ingesta de vitamina B₁₂, vitamina B₆ y ácido fólico (Ganji y Kafai, 2003). Por otra parte, se observó un aumento importante de ácido fólico en el periodo RF (Celada y cols. 2015) que podría explicar la disminución (4,9%) de tHcys en dicho periodo. Niveles elevados de tHcys están relacionados con riesgo de ECV y enfermedades degenerativas (Sengwayo y cols., 2013; The Homocysteine Studies Collaboration, 2002).

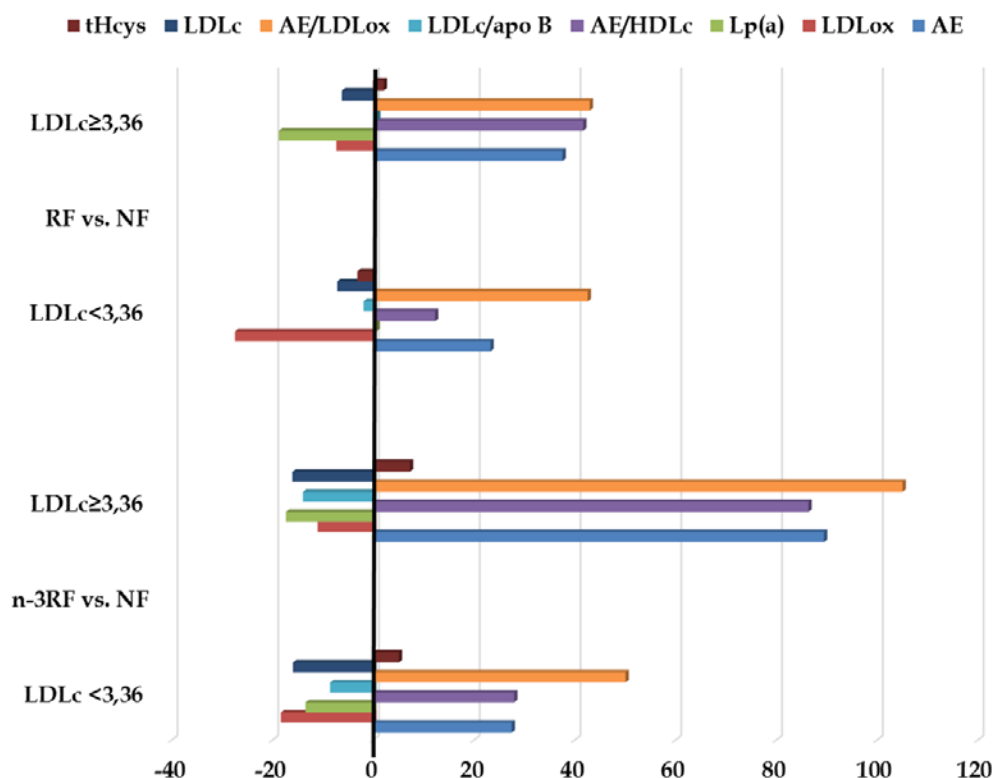


Figura 20. Cambios de algunos marcadores de riesgo cardiovascular en una comparación global por la inclusión de los productos cárnicos RF y n-3RF en la dieta respecto de los NF y atendiendo a los niveles iniciales de LDLc ($<$ o $\geq 3,36$ mmol/L). RF, productos cárnicos reducidos en grasa; n-3RF, productos cárnicos enriquecidos en AGPn-3; NF, productos cárnicos normograsos; LDLc, colesterol LDL; tHcys, homocisteína; AE, arilesterasa; LDLox, LDL oxidada; apo B, apoproteína B; HDLc, colesterol HDL; Lp(a), lipoproteína a. Figura creada con los datos de la **publicación 5**.

Los resultados obtenidos con el $\text{TNF}\alpha$ (**Publicación 4**) (disminuye significativamente, 25,6% en RF) demuestran el efecto beneficioso de los productos cárnicos en el periodo RF. La aterosclerosis está considerada como un fenómeno inflamatorio a nivel endotelial, por lo que reducir los niveles de $\text{TNF}\alpha$ disminuye el riesgo de ECV (Rothenbacher y cols., 2005).

5.2.5. Efectos de los productos cárnicos en la coagulación y la trombogénesis.

Los cambios observados en los niveles de TXB_2 (**Publicación 6**) se pueden relacionar con la composición de ácidos grasos de los productos ensayados. Se ha encontrado que los AGS aumentan los niveles de TXB_2 (Teng y cols., 2015) mientras que los ácidos grasos n-3 los reducen (Canales y cols., 2010). Estos resultados son relevantes, ya que se ha

encontrado una clara relación entre niveles altos de LDLc y la activación de las plaquetas y la trombogénesis (Surya y cols., 1992). Además la ingesta de ácidos grasos n-3 durante el periodo n-3RF redujo los niveles de 6-keto-PGF_{1α} (**Publicación 6**). Chan y cols. (1993) encontraron una reducción en la síntesis tanto de TXA₂ como de PGI₂, después de sustituir una mezcla de aceite con una proporción linoleico/linolénico alta por otras con proporciones linoleico/linolénico intermedias o bajas. El producto cárnico enriquecido con AGPn-3 (**Tabla 13**) contiene cantidades relevantes de EPA (Delgado-Pando y cols., 2010) y se sabe que EPA es un sustrato pobre para la ciclooxigenasa, reduciendo los niveles de síntesis de TXB₂ y PGI₂. Por el contrario, aunque no se determinó, se podría esperar que TXA₃ y PGI₃ aumentaran durante el periodo n-3RF como lo encontraron otros investigadores (Jain y cols., 2015).

Sin embargo, atendiendo a los niveles iniciales de LDLc de los voluntarios, los valores iniciales de eicosanoides no difirieron significativamente entre los dos grupos de LDLc (**Publicación 6**), lo que fue inesperado pues Canales y cols. (2009) encontraron niveles superiores de TXB₂ en mujeres posmenopáusicas que presentaban mayor colesterolemia. En el periodo NF los niveles de TXB₂ aumentaron un 70% en ambos grupos, mientras que sólo se observaron cambios significativos (reducción del 11,1%) en los sujetos con valores iniciales de LDLc bajos (<3,36 mmol/L). Los niveles de 6-keto-PGF_{1α} se redujeron significativamente (22,7%) en voluntarios con valores iniciales de LDLc elevados tras el periodo RF y en ambos grupos durante el periodo n-3RF. Como se ha indicado, la contribución de la energía de AGPn-3 aumentó considerablemente durante el periodo n-3RF (p <0,001) (**Publicación 3**). Se sabe que los incrementos en los ácidos grasos n-3 elevan la producción de eicosanoides derivados de ácidos grasos n-3 y reducen los eicosanoides derivados de ácidos grasos n-6 (Jain y cols., 2015), lo que explica, al menos en parte, los resultados obtenidos en el estudio.

En el periodo RF se encuentran disminuciones significativas del fibrinógeno y la grasa corporal total (%), por tanto estas dos disminuciones podrían estar relacionadas (**Publicaciones 6 y 3**). Los niveles altos de fibrinógeno son frecuentes en los niños obesos y con sobrepeso (Azevedo y cols., 2015). García-Quismondo (2016) encontró una correlación significativa entre el IMC o el IC (dos marcadores de obesidad/sobrepeso) y el fibrinógeno en una población con DMT2.

Los niveles elevados de fibrinógeno son indicadores de grados subliminales de inflamación y riesgo de ECV (Koenig, 2003). Por eso hay que destacar la reducción de un 18,1% en los sujetos con niveles iniciales de LDLc altos ($\geq 3,36$ mmol/L) (**Publicación 6**). De hecho, todos los voluntarios de este grupo presentaban unos niveles iniciales de fibrinógeno ≥ 300 pg/L, pero al final del periodo RF los valores de fibrinógeno eran < 300 pg/mL en el 30% de los casos, lo que señala el beneficio propiciado por el consumo de productos RF. Todo lo contrario ocurre en el periodo NF, el fibrinógeno aumenta un 20,3% en estos individuos, lo que sugiere el efecto negativo del consumo de los productos cárnicos NF en este factor de la coagulación central. En la **figura 21** se representan los cambios observados en estos marcadores en los voluntarios atendiendo a los niveles iniciales de LDLc.

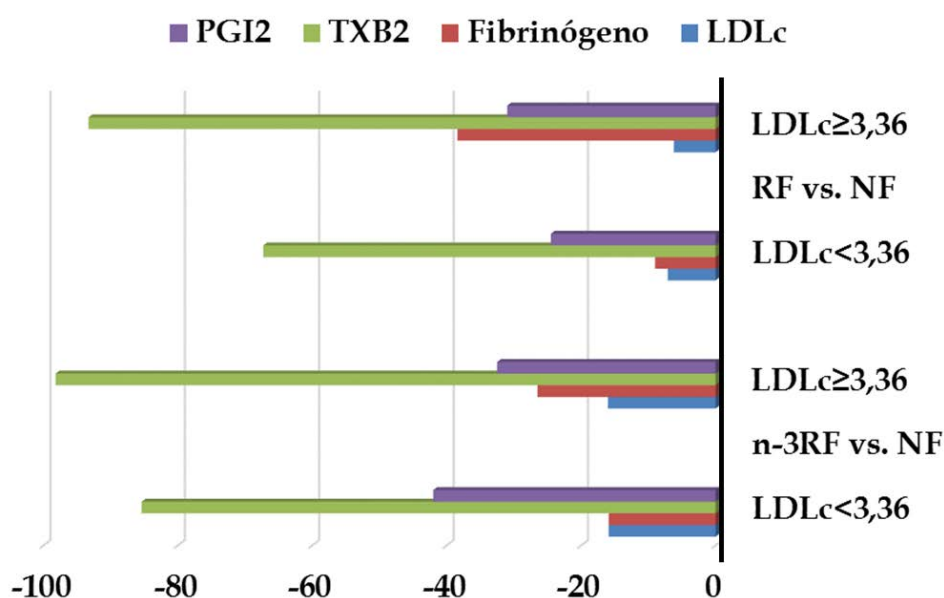


Figura 21. Cambios de marcadores de trombogénesis y coagulación en una comparación global por la inclusión de los productos cárnicos RF y n-3RF en la dieta respecto de los NF y atendiendo a los niveles iniciales de LDLc ($<$ o $\geq 3,36$ mmol/L). RF, productos cárnicos reducidos en grasa; n-3RF, productos cárnicos enriquecidos en AGPn-3; NF, productos cárnicos normograsos; LDLc, colesterol LDL; PGI₂, prostaciclina I₂; TXB₂, tromboxano B₂. Figura creada con los datos de la **publicación 6**.

5.2.6. Efectos de los productos cárnicos en la insulino-resistencia.

Hay muy pocos estudios que evalúen el efecto del consumo de productos cárnicos sobre los marcadores de resistencia/sensibilidad a la insulina en individuos con un elevado riesgo de ECV. El consumo de productos n-3RF frente a NF muestra beneficios netos en la insulinemia y el HOMA-IR, sobre todo en voluntarios con bajo riesgo de ECV según

sus valores iniciales de LDLc [**Publicación 7** (Celada y cols., 2017b)]. Sin embargo, sólo 3 voluntarios presentaron inicialmente alteraciones marcadoras indicativas de síndrome metabólico y ninguno de los voluntarios mostró una glucemia superior a 7 mmol/L. El consumo de carne mejorada en grasa no fue capaz de disminuir esa baja prevalencia.

El HOMA-IR es un adecuado marcador de la resistencia a la insulina (Livesey, 2006). Hay que señalar que los valores iniciales HOMA-IR de los voluntarios estudiados fueron mucho más bajos que los observados en pacientes con DMT2, lo que podría limitar de alguna manera los efectos de los productos cárnicos probados en los marcadores de insulina (**Publicación 7**). Por otra parte, cocientes bajos de hidratos de carbono/AGS se relacionan con la resistencia a la insulina (Gesteiro y cols., 2012; Smith y cols., 2012).

En la dieta de los voluntarios estudiados, aparte de los cambios en la ingesta de AGSn-3, se observó un aumento en la relación hidratos de carbono/AGS durante los periodos RF y n-3RF frente al periodo NF (**Publicación 3**). El consumo de los productos RF y n-3RF aumentó la ingesta de AGP significativamente. Además, la disminución del cociente n-6/n-3 que se dio en la dieta observada y el cambio del cociente hidratos de carbono/AGS, principalmente en el periodo n-3RF, podrían afectar al HOMA-IR. Según Martín de Santa Olalla y cols. (2009), los cambios de la sensibilidad a la insulina están relacionados con los cambios en el cociente n-6/n-3. Smith cols., (2012) encontraron que en sujetos cuyas dietas eran más ricas en AGS y más pobres en carbohidratos, se producía un aumento de la resistencia a la insulina.

De forma similar a la observada en la totalidad de los 18 voluntarios, el cociente n-6/n-3 disminuyó significativamente durante el periodo n-3RF en los voluntarios con niveles iniciales de LDLc <3,36 mmol/L (45%) y en voluntarios con LDLc ≥3,36 mmol/L (52,8%) (datos no mostrados/publicados), lo que contribuyó a reducir (14,7%) el HOMA-IR en los individuos con valores iniciales de LDLc <3,36 mmol/L y a incrementarlo (17%) en aquellos con niveles iniciales de LDLc <3,36 mmol/L. Aunque los cambios en la grasa corporal podrían estar relacionados con mejoras en la insulinemia y el HOMA-IR (Sánchez-Muniz, 2016), la reducción de la grasa corporal fue moderada (datos no mostrados/publicados), y no coincide con la de HOMA-IR en toda la muestra de voluntarios estratificados según sus niveles iniciales de LDLc (**Publicación 7**). La **figura 22** representa los cambios observados en estos marcadores atendiendo a los niveles iniciales de LDLc y desde una comparación global con los productos cárnicos NF.

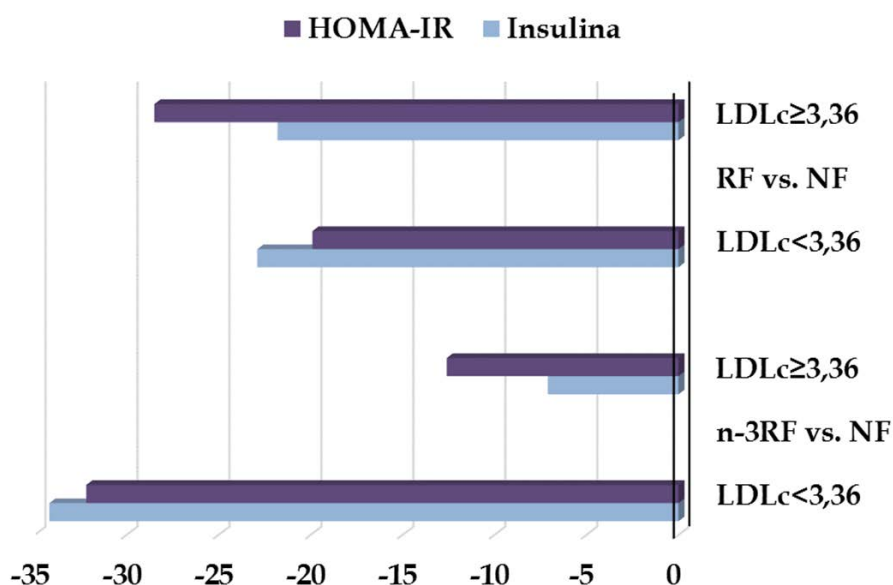


Figura 22. Cambios en el HOMA-IR y la insulina en una comparación global por la inclusión de los productos cárnicos RF y n-3RF en la dieta respecto de los NF y atendiendo a los niveles iniciales de LDLc ($< o \geq 3,36$ mmol/L). RF, productos cárnicos reducidos en grasa; n-3RF, productos cárnicos enriquecidos en AGPn-3; NF, productos cárnicos normograsos. Figura creada con los datos de la **publicación 7**.

5.3. Discusión integradora

En los apartados anteriores de esta discusión se han expuesto de forma detallada diferentes aspectos con la finalidad de responder a los objetivos planteados.

En esta sección se pretende aunar los efectos ya discutidos individualmente, considerando las posibles acciones del consumo de los productos cárnicos mejorados en estos voluntarios con riesgo cardiovascular incrementado. Para ello empezaremos integrando esquemáticamente lo que ocurre en el periodo NF, para luego reseñar los aspectos más relevantes que suceden y se resumen en los periodos RF y n-3RF.

La expansión del tejido adiposo es un factor importante en el desarrollo del síndrome metabólico como nexo entre obesidad y resistencia a la insulina. Tal relación se debe a que el tejido adiposo visceral se encuentra directamente conectado con el hígado a través de la vena porta, lo que representa una amenaza para este hígado en el que su integridad se compromete por el exceso de aportes de ácidos grasos libres (Arner, 2002). Este exceso de ácidos grasos contribuiría al aumento de VLDL y a la reducción de HDL. No obstante, esta relación podría ser poco relevante en nuestro estudio ya que el porcentaje de individuos obesos y/o con síndrome metabólico estudiados es bastante

reducido, por lo que el grado de resistencia a la insulina también debe serlo. De hecho, los valores de HOMA-IR y de TyG, que ya hemos comentado son marcadores de resistencia a la insulina, no son muy elevados (Unger y cols, 2014).

El aporte incrementado de AGS conlleva muchos aspectos negativos para la salud cardiovascular ya que, además de elevar los niveles de LDLc y apo B, incrementa la trombogénesis (Sánchez-Muniz y cols., 2003), algunos factores de la coagulación, la resistencia a la insulina (Smith y cols., 2012) y el almacenamiento de grasa (Sánchez-Muniz y Sanz-Pérez, 2016). También el incremento del cociente n-6/n-3 y la relación hidratos de carbono/AGS se ha vinculado con la reducción de la sensibilidad a la insulina (Martín de Santa Olalla, 2009; Smith y cols., 2012). **Durante el periodo NF** se produce una tendencia a elevarse la ingesta de AGS y el cociente n-6/n-3 y a reducirse el cociente hidratos de carbono/AGS que aunque no llegó a ser significativo podría explicar, al menos en parte, los cambios que aparecen en el periodo NF y que sugieren un empeoramiento del riesgo cardiovascular no sólo bajo el punto de vista lipoproteico, sino también de la insulino-resistencia, trombogénesis y de la coagulación sanguínea (Figura 23).

Se observan incrementos relevantes (>20%) en la insulina, HOMA-IR, TXB₂ y PGI₂ (determinada como 6-keto-PGF_{1α}), seguidos de otros intermedios (10-20%) como son los niveles de fibrinógeno, LDLc, LDLox y Lp(a). Es llamativo el incremento de Lp(a) ya que esta lipoproteína es poco modificable por los cambios dietéticos. Puede sugerirse, dado el incremento significativo del porcentaje de grasa corporal, que los efectos negativos observados durante el periodo NF también sean dependientes, al menos parcialmente, de los cambios en el tejido adiposo, ya que en los individuos con sobrepeso u obesidad suelen cursar con una activación de la trombogénesis (Basili y cols., 2006; Coban y cols., 2007; Vignini y cols., 2008), una subida de la fibrinogenia (Sánchez-Muniz, 2016; Azevedo y cols., 2015; García-Quismondo, 2016) y de la resistencia a la insulina (García-Quismondo, 2016). No solo eso, además la obesidad implica una elevación de la formación de radicales libres (figura 2, García-Quismondo, 2016) que contribuiría a explicar la subida de los niveles de LDLox. Puesto que el incremento de todas estas variables se asocia con un mayor riesgo cardiovascular, se entiende que su consumo debe ser restringido, lo que, en cierto modo daría la razón a la OMS respecto al consumo de estos productos (OMS, 2015).



Cuando los voluntarios consumieron **los productos cárnicos RF**, tuvieron lugar respecto a lo discutido para los cárnicos NF cambios en la ingesta de AGS, cuya contribución (%En) bajó un 14,6%, el cociente n-6/n-3 se redujo un 18,5% y el de hidratos de carbono/AGS subió un 31% (**Figura 24**). Estas modificaciones dietéticas entre periodos influyen de forma significativa sobre algunos de los marcadores estudiados. Así, y considerando la diferencia global de los dos periodos (RF-NF), los cambios de mayor magnitud (>20%) se dieron en el HOMA-IR, el fibrinógeno y la AE; mientras que modificaciones de magnitud intermedia (10-20%) aparecieron en, la LDLox y la Lp(a). La grasa corporal (%) se redujo de forma global un 4,6%. El incremento marcado de insulina observado en el periodo NF desaparece en el periodo RF, condicionado una reducción global del HOMA-IR del 24,6%, y por tanto, mejorando así la sensibilidad a la insulina. El fibrinógeno descendió un 25,3%, mientras que los incrementos de TXB₂ y PGI₂ observados en el periodo NF dejaron de ser significativos. Por su parte, el incremento global en la actividad de la AE (31,6%) explicaría el descenso de los niveles de LDLox (16%) respecto al periodo NF. Los niveles de Lp (a) también se vieron reducidos (12%) (**Figura 24**). Redundando en los aspectos ya comentados para el periodo NF, durante el periodo RF respecto al NF, tienen lugar reducciones tanto de los AGS, como mejoras en los cocientes n-6/n-3 e hidratos de carbono/AGS, así como de la grasa corporal, que incidirían positivamente sobre diferentes marcadores estudiados bloqueando, o incluso revirtiendo, los efectos negativos del periodo NF.

Si atendemos a los niveles iniciales de LDLc observamos que en los individuos con valores de LDLc bajos (<3,36 mmol/L) el cambio global (RF - NF) en los niveles de TXB₂ deja de ser significativo, el HOMA-IR y la insulina tienden a reducirse aunque de forma no significativa. El cociente AE/LDLox, un buen marcador de estatus lipoproteico antioxidante (Vazquez-Velasco y cols. 2013), se incrementa significativamente en un 42,6%. Respecto a los individuos con niveles de LDLc ≥3,36 mmol/L, la comparación entre los periodos RF y NF supuso una reducción del 93,3%, revirtiendo el incremento de TXB₂ observado en el periodo NF, mientras que la PGI₂ desciende un 30%. En este mismo grupo de voluntarios la AE sube un 37,6%, dándose también aumentos significativos en los cocientes AE/HDLc y AE/LDLox (41,7% y 43%, respectivamente). Por tanto podría sugerirse que los individuos diana para el consumo de cárnicos RF serían para las lipoproteínas preferentemente aquellos con niveles elevados de LDLc.

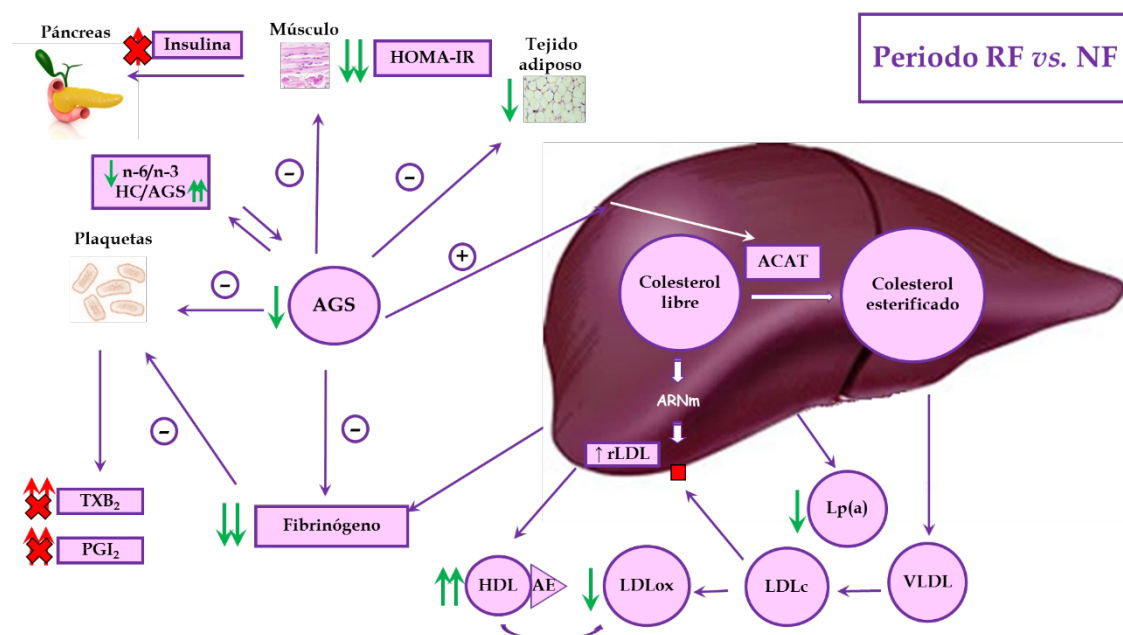


Figura 24. Cambios globales durante el periodo RF respecto al periodo NF y las repercusiones en diferentes marcadores de riesgo cardiovascular. RF, productos cárnicos reducidos en grasa; NF, productos cárnicos normograsos; TXB₂, tromboxano B₂; PGI₂, prostaciclina I₂; LDLc, colesterol LDL; LDLox, lipoproteína de baja densidad oxidada; Lp(a), lipoproteína a; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad; AE, arilesterasa; AGS, ácidos grasos saturados; HC, hidratos de carbono; n-6/n-3, cociente de ácidos grasos omega-6/ácidos grasos omega-3. Figura creada con los datos de las publicaciones 3, 4, 6 y 7.

La sustitución de cárnicos NF por otros con contenido y perfil graso mejorado (**n-3RF**) se producen cambios positivos en la dieta que atañen a la contribución a la energía de los AGS (descendió un 17,8%), el cociente n-6/n-3 (bajó 63,8%) y el de hidratos de carbono/ AGS (subió un 28,5%) (**Figura 25**).

Respecto a los marcadores testados, los cambios de mayor magnitud (>20%) sucedieron en la fibrinogenia, TXB₂, PGI₂ y AE. Cambios de magnitud intermedia (10-20%) aparecieron en la Lp(a). La reducción de la grasa corporal supuso un 3,9%. Tanto los cambios del HOMA-IR como de la LDLox dejaron de ser significativos respecto al periodo NF. Nuevamente debemos relacionar lo ya comentado en el periodo NF y en el RF, con los de este periodo que nos ocupa.



creada con los datos de las **publicaciones 3, 4, 6 y 7.**

cardiovascular.

un 32%, la insulinemia un 66,4% y los TXB_2 un 85% en los individuos con $\text{LDLc} < 3,36$

mmol/L. En aquellos con valores iniciales elevados de LDLc, la LDLox bajó un 11% y la Lp(a) un 17,3%, con una tendencia a reducirse el TXB₂.

Desconocemos la razón de estas diferencias, ya que los cambios en el cociente n-6/n-3 que explicarían las modificaciones en la resistencia a la insulina (Martín de Santa Olalla y cols., 2009) debidas al cambio n-3RF *vs.* NF son significativos y equivalentes para ambos grupos de voluntarios (datos no mostrados). No obstante, el incremento de grasa corporal observado durante el periodo NF (datos no mostrados) es bloqueado durante el periodo n-3RF en los voluntarios con LDLc <3,36 mmol/L, explicando por qué estos sujetos parecen ser dianas para el consumo de productos cárnicos n-3RF.

Por último, señalar que aunque los resultados de algunos factores de riesgo cardiovascular emergentes son significativos, el estudio tiene algunas limitaciones: a) la cantidad diaria de productos cárnicos a consumir, aunque compatible con la alimentación normal, fue relativamente alta; b) solo se probaron dos tipos de derivados de carne, patés y salchichas; c) solo se estudiaron varones con riesgo de ECV, y d) el número de voluntarios resultantes de estratificar la población según los niveles iniciales de LDLc fue relativamente pequeño.

Sin embargo, el estudio tiene la fuerza de ser de los primeros en evaluar los efectos del consumo de productos de cerdo formulados con un perfil de grasa mejorado en sujetos, con alto riesgo de padecer ECV y que difieren en sus niveles de LDLc.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

6. RESUMEN Y CONCLUSIONES.

La incidencia de ECV es cada vez mayor y la relación de esta con la obesidad y otras patologías de carácter inflamatorio un hecho a tener en cuenta. El papel que la dieta juega en esta tesitura es importante y puede ser una herramienta muy útil para atenuar o paliar la aparición de este tipo de enfermedades.

Dentro de la dieta, la carne juega un papel significativo al ser un alimento muy bien aceptado entre la población, sin embargo se aconseja un consumo moderado pues está asociada con la aparición de algunas enfermedades. No obstante, si se mejora el perfil lipídico se pueden reducir algunos factores de riesgo. Los productos cárnicos por su elevado nivel de consumo, constituyen matrices idóneas para la inclusión de diferentes ingredientes o para modificar la ingesta de grasa en la dieta.

En esta Memoria de Tesis Doctoral se ha procedido a estudiar, en sujetos con riesgo cardiovascular incrementado, los efectos de dos productos cárnicos funcionales (salchichas tipo frankfurt y patés) con contenido y/o perfil graso mejorado en comparación con los de productos cárnicos convencionales, sobre diferentes factores de riesgo cardiovascular, clásicos y emergentes.

Los 21 voluntarios reclutados de un total de 48 que se presentaron al estudio, eran consumidores habituales de carne (más de cinco veces/semana), adultos, con sobrepeso u obesidad (IMC 25-<35 kg/m²). Además, debían tener niveles de LDLc y CT elevados ($\geq 2,8$ mmol/L y $\geq 5,2$ mmol/L, respectivamente) y no tomar medicación que afectara a la colesterolemia o a la presión arterial. El estudio fue cruzado, no aleatorio y controlado en el que de forma secuencial los voluntarios consumieron durante periodos de cuatro semanas productos cárnicos con contenido en grasa reducido (RF), productos cárnicos con contenido reducido en grasa y elevado de AGPn-3 (n-3RF) y productos cárnicos normograsos o convencionales (NF). Se realizó un periodo de lavado de cuatro semanas entre cada periodo experimental.

Con el fin de conocer el impacto de los cárnicos funcionales (RF y n-3RF), se estudiaron finalmente en un total de 18 voluntarios varones los efectos de su consumo sobre: a) la calidad de la dieta (ajustes a las RDA, perfil calórico, perfil graso, cociente n-6/n-3, cociente hidratos de carbono/AGS e IAS); b) marcadores antropométricos (IMC, grasa corporal, IC, perímetros corporales, bioimpedancia); c) lipemia, lipoproteinemia, apolipoproteinemia y homocisteinemia; d) modificaciones en la coagulación sanguínea;

e) producción de eicosanoides (TXB₂, PGI₂); f) factores proinflamatorios (PCR, TNF α); g) marcadores de sensibilidad/resistencia a la insulina (insulinemia, HOMA-IR, QUICKI, índice TyG, e índice cardiometabólico); h) efectos sobre la presión arterial. Todos estos marcadores también se evaluaron en los voluntarios después de su estratificación atendiendo a valores iniciales $< \text{o} \geq 3,36$ mmol/L de LDLc.

Los resultados obtenidos permiten concluir:

A. Sobre el consumo de productos cárnicos.

1. En los estudios epidemiológicos para valorar el impacto del consumo de carne y de productos cárnicos sobre la incidencia de diversas enfermedades crónicas, no se han tenido en cuenta la mayoría de los criterios de causalidad propuestos por Hill y ampliamente aceptados por la comunidad científica.
2. Para reducir al mínimo la aparición de los compuestos potencialmente peligrosos en los productos cárnicos se debe disminuir la presencia de nitritos/nitratos; evitar temperaturas elevadas y lejanas a una práctica culinaria correcta; cocinar en recipientes destapados para favorecer la disipación de las N-nitrosaminas y evitar consumir la grasa de lixiviación; recuperar la dieta mediterránea en su sentido más amplio donde se incluye carne y derivados cárnicos de calidad en cantidades moderadas; evitar el consumo excesivo de un tipo particular de alimento.
3. La reducción del contenido de grasa y la incorporación de **ingredientes funcionales** transformarían los productos cárnicos convencionales en cárnicos funcionales que contribuirían a la mejora de su calidad y a la inducción de efectos saludables.

B. Sobre los efectos funcionales de los productos cárnicos

1. El consumo de los productos cárnicos objeto de estudio no modificó los hábitos alimentarios durante los tres periodos de intervención.
2. Excepto para la cantidad y contribución energética de los AGPn-3, de los cocientes hidratos de carbono/AGS y n-6/n-3, de unos pocos minerales y algunas vitaminas, la inclusión de los productos cárnicos estudiados no afectó a la calidad de la dieta, haciendo posible asociar los cambios en los diferentes marcadores de riesgo cardiovascular en los voluntarios con el consumo de los productos cárnicos modificados.

3. Aunque los cambios antropométricos fueron moderados, el consumo de los productos cárnicos funcionales redujo el porcentaje de grasa corporal y el perímetro de cintura, disminuyendo así el riesgo cardiovascular asociado.
4. El consumo de cárnicos convencionales (NF) empeoró significativamente las concentraciones de algunos marcadores, clásicos y emergentes, de ECV, particularmente en los voluntarios con niveles iniciales de LDLc <3,36 mmol/L. Tales efectos fueron bloqueados por la ingesta de los productos cárnicos modificados, los cuales, además, incrementaron la capacidad antioxidante asociada a la arilesterasa. Aquellos sujetos con niveles iniciales elevados de LDLc resultaron ser los individuos diana para mejorar más su capacidad antioxidante lipoproteica, aunque en ellos el consumo de n-3RF elevó los niveles de apo B y redujo el tamaño de las LDL.
5. En vista de los cambios observados en el fibrinógeno y TXB₂, el consumo de productos RF y n-3RF parece preferible al de los productos NF, sugiriendo una mejora del riesgo trombogénico y procoagulante. Los voluntarios con altos niveles iniciales de LDLc parecen beneficiarse en mayor cuantía con el consumo de dichos productos modificados.
6. Los efectos negativos en la resistencia a la insulina observados en el periodo NF desaparecieron en los otros dos periodos. Los voluntarios con valores iniciales de LDLc <3,36 mmol/L redujeron de forma significativa el marcador de resistencia a la insulina convirtiéndolos en individuos diana para el consumo de los productos enriquecidos en AGPn-3.

Conclusiones generales e indicaciones.

Los resultados de la intervención nutricional señalan que el consumo de productos cárnicos con contenido graso reducido y/o mejorado es preferible al de los cárnicos convencionales. La variabilidad de respuesta en los individuos con niveles diferentes de LDLc no permite establecer ninguna generalización, debiendo individualizarse su utilización en función de la asociación encontrada entre los niveles de LDLc y la respuesta mejorada de marcadores de riesgo cardiovascular. Se sugiere que deben realizarse más estudios para descubrir los individuos “diana” a los que se destinan estos productos cárnicos funcionales y aclarar los mecanismos involucrados.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

7. SUMMARY AND CONCLUSIONS

The incidence and prevalence of cardiovascular diseases (CVD) is very high all over the World. CVD is greatly related with obesity and other inflammatory diseases. Diet plays an important role in CVD because it can be used as a useful tool to decrease or delay its appearance.

Meat and meat-products are well-accepted foods and hence highly consumed. However, their elevated consumption has been associated to the high prevalence of CVD and other related degenerative diseases. Nonetheless, an improvement of meat lipid profile may decrease some of the risk factors linked to CVD. Meat-products are considered suitable matrixes to include different functional ingredients or to affect total dietary fat intake.

This Doctoral Thesis, performed in volunteers at increased cardiovascular risk, aims to study, in comparison with conventional meat-products, the effects of two functional meat-products (pâtés and frankfurters) , with a low fat content and/or improved lipid profile, upon different classic and emergent cardiovascular risk factors.

Twenty one volunteers were chosen according to acceptance criteria from a total of forty eight. They were adults, habitual meat consumers (above five times per week), and presented overweight or obesity (BMI 25-<35 kg/m²). Also, they had high levels of LDL-cholesterol and total cholesterol (≥ 2.8 mmol/L and ≥ 5.2 mmol/L, respectively) and they did not take any drugs to manage cholesterol levels or hypertension. To achieve the proposed objective we designed a non-randomized, crossover controlled study. Volunteers sequentially consumed during 4-week periods: meat-products with reduced fat content (RF); meat-products with reduced fat content and elevated n-3PUFA content (n-3RF); and meat-products with normal fat content (NF). Each period was followed by a washout period of 4 weeks.

A total of eighteen male volunteers were studied with the purpose of knowing the impact of functional meat products (RF y n-3RF) intake on: a) diet quality (RDA, energy profile, lipid profile, n-6/n-3 ratio, carbohydrates/SFA ratio and HEI); b) anthropometric markers (BMI, body fat mass, conicity index, body circumferences, bioimpedance); c) lipemia, lipoproteinemia, apolipoproteinemia and homocysteinemia; d) blood coagulation; e) eicosanoid production (TXB₂, PGI₂); f) proinflammatory factors (CRP, TNF α); g) insulin sensitivity/resistance markers (insulinemia, HOMA-IR,

QUICKI, TyG index, and cardiometabolic index); h) blood pressure. All these markers were also evaluated stratifying volunteers according to their initial LDL-cholesterol values ($<$ or ≥ 3.36 mmol/L).

The obtained results allow us to conclude:

A. About meat products intake

1. Most of nine Hill's considerations, globally accepted by scientific community to validate epidemiological studies, were not taken into account in epidemiological studies evaluating the impact of meat and meat-products consumption on the incidence of chronic diseases.
2. To minimize the appearance of potentially dangerous compounds in meat-products it could be taken into consideration the following steps: a) reducing the nitrite/nitrate presence without implying a loss of protection against *Clostridium botulinum* or other infection risks; b) including inhibitors of nitrosation, such as ascorbic acid and other antioxidants; c) avoiding high temperatures and incorrect culinary practices that would increase NOCs content; d) performing cooking processes in open-cup recipients to permit N-nitrosamine exit; e) avoiding consumption of fat leached from food during cooking; and f) recovering the Mediterranean diet in its wider meaning, in which meat and meat-products are of high quality and consumed in moderate quantities; avoiding excessive intake of one-type food.
3. Reduction of fat content and inclusion of functional ingredients would convert conventional meat-products in functional meat-products, improving their quality and inducing healthy effects.

B. About functional effects of meat-products

1. The consumption of improved meat-products did not modify dietary habits during the study.
2. Except for the amount of n-3PUFA and its energy contribution, carbohydrates/SFA and n-6/n-3 ratios, a few minerals and some vitamins, the inclusion of studied meat-products did not affect diet quality, making possible to associate changes in some cardiovascular risk marker with the intake of those modified meat-products by volunteers.

3. Although anthropometric changes were moderate, functional meat-products consumption reduced body fat mass (%) and waist circumference, hence decreasing associated cardiovascular risk.
4. The intake of normal-fat meat-products (NF) significantly aggravated the levels of some classic and emergent CVD markers, particularly in volunteers with initial LDL-cholesterol levels <3.36 mmol/L. Such effects were blocked when modified meat-products were consumed, which in addition increased antioxidant capacity linked to arilesterase activity. Those subjects with elevated initial LDL-cholesterol levels proved to be specific targets because, despite the consumption of n-3RF products elevated apo B levels and reduced LDL size, they further improved their lipoprotein antioxidant capacity.
5. In view of the detected changes in fibrinogen and TXB_2 levels, the intake of RF and n-3RF products seemed preferable to that of normal-fat products, suggesting an improvement in the thrombogenic and pro-coagulant risks. Volunteers with high initial LDL-cholesterol levels showed greater benefits of these meat-products consumption on these risks.
6. The negative effects observed upon insulin resistance markers during NF period were not noticed following the other two periods. Volunteers with initial LDL-cholesterol levels <3.36 mmol/L showed significantly lower insulin resistance marker levels following n-3PUFA enriched products consumption, suggesting that they are potential targets for this functional products.

General conclusions and advice.

Results of the nutritional intervention suggest that meat-products consumption with reduced and/or improved fat content is preferable to that of conventional meat-products. Response variability in subjects with different levels of initial LDL-cholesterol did not allow us to establish any generalization, and their use should be individualized based on the association between LDL-cholesterol levels and the improved response of each specific cardiovascular risk marker. It is suggested that further studies should be conducted to clarify mechanisms involved in order to ascertain "target" subjects in which these functional meat-products can be appointed.

BIBLIOGRAFIA

8. BIBLIOGRAFÍA.

- Abete I, Romaguera D, Vieira AR, López-de-Munain A, Norat T. (2014) Association between total, processed, red and white meat consumption and all-cause, CVD and IHD mortality: A meta-analysis of cohort studies. *Br J Nutr*; 112: 762-75.
- AESAN ENIDE. (2011) Encuesta Nacional de Ingesta Dietética (2009-2010). Evaluación nutricional de la dieta española. I. Energía y macronutrientes, http://aesan.msssi.gob.es/AESAN/web/notas_prensa/presentacion_enide.shtm
- Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. (2008) Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*; 117(1): 93-102.
- Alaejos MS, González V, Afonso AM. (2008) Exposure to heterocyclic aromatic amines from the consumption of cooked red meat and its effect on human cancer risk: A review. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*; 25(1): 2-24.
- Alastrué-Vidal A, Sitges-Serra A, Jaurrieta-Mas E, Sitges-Creus A. (1982) Valoración de los parámetros antropométricos en nuestra población. *Med Clin (Barc)*; 78: 407-15.
- Albarracín C, Fuqua B, Geohas J, Juturu V, Finch MR, Komorowski JR. (2007) Combination of chromium and biotin improves coronary risk factors in hypercholesterolemic type 2 diabetes mellitus: a placebo—controlled, double-blind randomized clinical trial. *J Cardiometab Syndr*; 2: 91-97.
- Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, Buring JE, Manson JE. (2008) Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA*; 299: 2027-2036.
- American Academy of Pediatrics. (1998) Committee on Nutrition. Cholesterol in Childhood. *Pediatric*; 101: 141-147.
- Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. (1991) An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*; 83: 356-362.
- Aranceta Bartrina, Serra Majem L. (2006) El sobrepeso y la obesidad como problema de salud pública. En: *Obesidad infantil y nutrición comunitaria. Nutrición y Salud pública. Métodos, bases científicas y aplicaciones*. Serra Majem L, Aranceta Bartrina J, (Eds.) 2ª edición. Masson, Elsevier. Barcelona; pp: 358-368.
- Arihara K. (2004) Functional Foods. En: *Encyclopedia of Meat Sciences*. Jensen W, Devine C, Dikemann M (Eds.). Elsevier Science Ltd. Londres; pp: 492-499.

- Armesto RA, Díaz JLD, Peromingo JD, González AR, Mao MC, Martínez FDL. (2011) Lípidos, colesterol y lipoproteínas. *Galicía Clínica*; 72(1): 7-17.
- Arner P. (2002). Insulin resistance in type 2 diabetes: role of fatty acids. *Diab Metab Res*; 18(S2): S5-S9.
- Arsuaga JL. (2002) Los aborígenes. La alimentación en la evolución humana. RBA. Barcelona.
- Ashaye A, Gaziano J, Djousse L. (2011) Red meat consumption and risk of heart failure in male physicians. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis*; 21(12): 941-946.
- Ashwell M. (2002) ILSI Europe Concise monograph series Concepts of functional foods. ILSI Europe Concise monograph series Volume 40 S, 7894-7810.
- Assmann G, Schulte H. (1992) Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Münster study. *Am J Cardiol*; 70: 733-737.
- Asztalos BF, De la Llera-Moya M, Dallal GE, Horvath KV, Schaefer EJ, Rothblat GH. (2005) Differential effects of HDL subpopulations on cellular ABCA1- and SR-BI-mediated cholesterol efflux. *J Lipid Res*; 46: 2246-2253.
- Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, Oates JA, Peck CC, Schooley RT, Spilker BA, Woodcock J, Zeger SL. (2001) Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework*. *Clin Pharmacol Ther*; 69(3): 89-95.
- Aune D, Ursin G, Veierod MB. (2009) Meat consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Diabetologia*; 52(11): 2277-2287.
- Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN. (1998) Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Inv*; 101(8): 1581.
- Azevedo WF, Cantalice AS, Gonzaga NC, Simões MO, Guimarães AL, Carvalho DF, Medeiros CC. (2015) Fibrinogen: cardiometabolic risk marker in obese or overweight children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*; 91(5): 464-470.
- Banegas JR, Graciani A, de la Cruz-Troca JJ, León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Coca A, Ruilope LM, Rodríguez-Artalejo F. (2012) Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. *Hypertension*; 60(4): 898-905.

- Bangert SK. (1995) The clinical biochemistry of nutrition. En: *Clinical biochemistry: metabolic and clinical aspects*. Marshal WJ, Bangert SK (Eds.). Churchill Livingstone, Edimburgo; pp. 173-198.
- Bantle JP. (2009) Dietary fructose and metabolic síndrome and diabetes. *J Nutr*; 139: 1263S-1268S.
- Basili S, Pacini G, Guagnano MT, Manigrasso MR, Santilli F, Pettinella C, Ciabattoni G, Patrono C, Davì G. (2006) Insulin resistance as a determinant of platelet activation in obese women. *J Am Coll Cardiol*; 48: 2531-2538.
- Bastida S, Perea S, Sánchez-Muniz FJ. (1998) Do neonates with high serum cholesterol levels have a different high density lipoprotein composition? *Eur J Pediatr*; 157: 66-70.
- Bastida S, Vaquero MP, Veldhuizen M, Sánchez-Muniz FJ. (2000) Selected trace elements and minerals in cord blood: association with lipids and lipoproteins at birth. *Acta Paediatr*; 89: 1201-1206.
- Bastida S. (2005) Dieta equilibrada. ¿Viejos conceptos, nuevas ideas? En: *Derivados cárnicos funcionales: estrategias y perspectivas*. Sánchez-Muniz FJ, Jiménez-Colmenero F, Olmedilla-Alonso B (Eds.). Fundación Española de Nutrición. Madrid, pp. 9-20.
- Benito de las Heras MR. (2016) Role of white, brown and perivascular adipose tissues in the vascular complications associates to obesity. *An Real Acad Farm*; 82: 64-75.
- Berglund L, Lefevre M, Ginsberg HN, Kris-Etherton PM, Elmer PJ, Stewart PW, Ershow A, Pearson TA, Dennis BH, *et al.* (2007) Comparison of monounsaturated fat with carbohydrates as a replacement for saturated fat in subjects with a high metabolic risk profile: studies in the fasting and postprandial states. *Am J Clin Nutr*; 86: 1611-1620.
- Berneis KK, Krauss RM. (2002) Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res*; 43: 1363-1379.
- Berrington de González A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, *et al.* (2010) Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*; 363(23): 2211-2219.
- Bhalodkar NC, Blum S, Rana T, Kitchappa R, Bhalodkar AN, Enas EA. (2005) Comparison of high-density and low-density lipoprotein cholesterol subclasses and sizes in Asian Indian women with Caucasian women from the Framingham Offspring Study. *Clin Cardiol*; 28(5): 247-251.

- Bibbings-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, Goldman L. (2010) projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med*; 362(7): 590-599.
- Billecke S, Draganov D, Counsell R, Stetson P, Watson C, Hsu C, La Du BN. (2000) Human serum paraoxonase (PON1) isozymes Q and R hydrolyze lactones and cyclic carbonate esters. *Drug Metab Dispos*; 28: 1335-1342.
- Blatter MC, James RW, Messmer S, Barja F, Pometta D. (1993) Identification of a distinct human high-density lipoprotein subspecies defined by a lipoprotein-associated protein, K-45. Identity of K-45 with paraoxonase. *Eur J Biochem*; 211: 871-879.
- Boden G, Homko C, Barrero A, Stein TP, Chen X, Cheung P, Fecchio C, Koller S, Merali S. (2015) Excessive caloric intake acutely causes oxidative stress, GLUT4 carbonylation, and insulin resistance in healthy men. *Sci Transl Med*; 7(304): 304re7.
- Boffa MB, Koschinsky ML. (2016) Lipoprotein (a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? *J Lipid Res*; 57(5): 745-757.
- Boizel R, Benhamou PY, Lardy B, Laporte F, Foulon T, Halimi S. (2000) Ratio of triglycerides to HDL cholesterol is an indicator of LDL particle size in patients with type 2 diabetes and normal HDL cholesterol levels. *Diabetes Care*; 23: 1679-1685.
- Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, *et al.* (2006) Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*; 354: 1578-1588.
- Bray GA. (1998) In defense of a body mass index of 25 as the cut-off point for defining overweight. *Obes Res*; 6(6): 461-462.
- Brouseau ME, Stucchi AF, Vespa DB, Schaefer EJ, Nicolosi RJ. (1993) A diet enriched in monounsaturated fats decreases low density lipoprotein concentrations by a different mechanism than does a diet enriched in polyunsaturated fats in *Cynomolgus* monkeys. *J Nutr*; 123: 2049-2058.
- Brown MS, Goldstein JL. (1984) How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis. *Sci Am*; 251: 58-66.
- Buchanan RL, Solberg M. (1972) Interaction of sodium nitrite, oxygen and pH on growth of *Staphylococcus aureus*. *J Food Sci*; 37: 81-85.
- Budoff M. (2016) Triglycerides and triglyceride-rich lipoproteins in the causal pathway of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*; 118(1): 138-145.
- Caen J, Josso F, Sultan Y, Meyer D, Allain JP. (editors) (1970) L'hémostase. Paris: L'expansion scientifique française.

- Campos H, Blijlevens E, McNamara JR, Ordovás JM, Posner BM, Wilson PW, Castelli WP, Schaefer EJ. (1992) LDL particle size distribution. Results from the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb*; 12(12): 1410-1419.
- Canales A, Benedi J, Bastida S, Corella D, Guillen M, Librelotto J, Nus M, Sánchez-Muniz FJ (2010) The effect of consuming meat enriched in walnut paste on platelet aggregation and thrombogenesis varies in volunteers with different apolipoprotein A4 genotype. *Nutr Hosp*; 25(5): 746-754.
- Canales A, Sánchez-Muniz FJ. (2003) Paraoxonasa ¿Algo más que un enzima? *Med Clin (Barcelona)*; 12: 537-548.
- Carbajal A. (2005) Evolución del consumo de carne y derivados. Factores que condicionan su ingesta y papel nutricional en la dieta española. En: *Derivados cárnicos funcionales: estrategias y perspectivas*. Sánchez-Muniz FJ, Jiménez-Colmenero F, Olmedilla-Alonso B. (Eds.) Fundación Española de Nutrición. Madrid, pp 22-28.
- Carmena R. (2010) Dyslipidemia in Type 2 Diabetes Mellitus. En: *Type 2 diabetes mellitus*. Serrano Ríos M. (Ed.). Elsevier, SL. Barcelona, pp. 219-230.
- Carmienke S, Freitag MH, Pischon T, Schlattmann P, Fankhaenel T, Goebel H, Gensichen J. (2013) General and abdominal obesity parameters and their combination in relation to mortality: a systematic review and metaregression analysis. *Eur J Clin Nutr*; 67(6): 573-585.
- Carru C, Pasciu V, Sotgia S, Zinellu A, Nicoli MC, Deiana L, Tadolini B, Sanna B, Masala B, et al. (2011) The oxidative state of LDL is the major determinant of anti/prooxidant effect of coffee on Cu catalysed peroxidation. *Open Biochem J*; 5: 1-8.
- Carvajal-Carvajal, C. (2015) LDL oxidada y la aterosclerosis. *Med. leg. Costa Rica*; 32: 161-169.
- Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. (1986) Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA*; 256(20): 2835-2838.
- Castelli WP. (1988) Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease. The Framingham Heart Study. *Can J Cardiol*; 4 Suppl A: 5A-10A.
- CEI-10. (1995) International Classification of Diseases, Tenth Revision. *Epidemiol Bull*; 16(1): 14-16.

- Celada P, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. (2016a) To eat or not to eat meat. That is the question. *Nutr Hosp*; 33: 177-181.
- Celada P, Delgado-Pando G, Olmedilla-Alonso B, Jiménez-Colmenero F, Ruperto M, Sánchez-Muniz FJ. (2015) Impact of improved fat-meat products consumption on anthropometric markers and nutrient intakes of male volunteers at increased cardiovascular risk. *Nutr Hosp*; 32: 710-721.
- Celada P, Olmedilla-Alonso B, Delgado-Pando G, Raposo R, Jiménez-Colmenero F, Garcimartín A, Sánchez-Muniz FJ. (2017a) Plasma eicosanoid and blood coagulation factor changes in volunteers at increased cardiovascular risk consuming modified fat meat products. A controlled study. *Meat Sci*; entregado.
- Celada P, Sánchez-Muniz FJ, Delgado-Pando G, Bastida S, Espárrago-Rodilla M, Jiménez-Colmenero F, Olmedilla-Alonso B. (2016b) Effects of improved fat meat products consumption on emergent cardiovascular disease markers of male volunteers at cardiovascular risk. *J Phys Biochem*; 72: 669-667.
- Celada P, Sánchez-Muniz FJ, Delgado-Pando G, Bastida S, Espárrago-Rodilla M, Jiménez-Colmenero F, Olmedilla-Alonso B. (2016c) Cardiovascular disease markers responses in male receiving improved-fat meat-products vary by initial :LDL-cholesterol levels. *JONNPR*; 1(6): 229-236.
- Celada P, Sánchez-Muniz FJ, Delgado-Pando G, Jiménez-Colmenero F, Olmedilla-Alonso B. (2017b) Improved-fat pâtés and frankfurter intake partially blocked the insulin-resistance increase induced by the consumption of conventional meat products in overweight-obese volunteers. *J Phys Biochem*; entregado.
- Celada P, Sánchez-Muniz FJ. (2016) Are meat and meat product consumptions harmful? Their relationship with the risk of colorectal cancer and other degenerative diseases. *An Real Acad Farm*; 82 (1): 68-90.
- Chan JK, McDonald BE, Gerrard JM, Bruce VM, Weaver BJ, Holub BJ. (1993) Effect of dietary alpha-linolenic acid and its ratio to linoleic acid on platelet and plasma fatty acids and thrombogenesis. *Lipids*; 28: 811-817.
- Chizzolini R, Zanardi E, Dorigoni V, Ghidini S. (1999) Calorific value and cholesterol content of normal and low-fat meat and meat products. *Trends Food Sci Technol*; 10(4): 119-128.
- Cho E, Rimm EB, Stampfer MJ, Willet WC, Hu FB. (2002) The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men. *J Am Coll Cardiol*; 40(5): 954-960.

- Coban E, Yilmaz A, Sari R. (2007) The effect of weight loss on the mean platelet volume in obese patients. *Platelets*; 18: 212-216.
- Código Alimentario Español. (1995) Capítulos X-XI. Colección textos legales. Boletín Oficial del Estado. Madrid.
- Collins R, MacMahon S. (1994) Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull*; 50(2): 272-298.
- Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, *et al.* (1990) Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*; 335: 827-838.
- Combs GF Jr, Trumbo PR, McKinley MC, Milner J, Studenski S, Kimura T, Watkins SM, Raiten DJ. (2013) Biomarkers in nutrition: new frontiers in research and application. *Ann N Y Acad Sci*; 1278: 1-10.
- Comunidad de Madrid (2016) http://www.madrid.org/cs/Satellite?c=CM_Actualidad_FA&cid=1354425146969&destacado=si&idConsejeria=1109266187278&idListConsj=1109265444710&language=es&pagename=ComunidadMadrid%2FEstructura&sm=1109265843997
- Corella D, Coltell O, Ordovás JM. (2016) Genetics and epigenetics of obesity. *An Real Acad Farm*; 82: 129-136.
- Corella D, Ordovás JM. (2016) Genética y epigenética de la obesidad. En: *Tercer Curso Avanzado sobre Obesidad*. Doadrio Villarejo AL (Ed.) Real Academia Nacional de Farmacia, Monografía XLII. Madrid, pp. 203-215.
- Covas MI, Konstantinidou V, Fito M. (2009) Olive Oil and Cardiovascular Health. *J Card Pharm*; 54(6): 477-482.
- Criqui MH, Golomb BA. (1998) Epidemiologic aspects of lipid abnormalities. *Am J Med*; 105: 48S-57S.
- Cross AJ, Sinha R. (2004) Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Environ Mol Mutagen*; 44(1): 44-55.
- Cruz ML, Bergman RN, Goran MI. (2002) Unique effect of visceral fat on insulin sensitivity in obese Hispanic children with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 25: 1631-636.
- Cuesta C, Ródenas S, Merinero MC, Rodríguez-gil S, Sánchez-muniz FJ. (1998) Lipoprotein profiles and serum peroxide levels of aged women consuming palmolein or oleic acid-rich sunflower oil diets. *Eur J Clin Nutr*; 52: 675-683.

- Cybulski MI, Gimbrone MA Jr. (1991) Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science*; 251: 788-791.
- Danaei G, Finucane MM, Lin JK, Singh GM, Paciorek CJ, Covwan MJ, Farzadfar F, Khang YH, Stevens GA, *et al.* (2011) National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5·4 million participants. *Lancet*; 37: 568-577.
- Dawber TR, Meadors GF, Moore FE. (1951) Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health*; 41(3): 279-281.
- Delgado-Pando G, Cofrades S, Rodríguez-Salas L, Jiménez-Colmenero F. (2011) A healthier oil combination and konjac gel as functional ingredients in low-fat pork liver pâté. *Meat Sci*; 88: 241-248.
- Delgado-Pando G, Cofrades S, Ruiz-Capillas C, Jiménez-Colmenero F. (2010) Healthier lipid combination as functional ingredient influencing sensory and technological properties of low-fat frankfurters. *Eur J Lipid Sci Technol*; 112: 859-870.
- Delgado-Pando G. (2012) Diseño y desarrollo de productos cárnicos con perfil lipídico optimizado. Evaluación del efecto funcional en humanos. Tesis Doctoral. Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid. España.
- Demeyer D, Honikel K, De Smet S. (2008) The World Cancer Research Fund report 2007: A challenge for the meat processing industry. *Meat Sci*; 80(4): 953-959.
- Demeyer D, Mertens B, De Smet S, Ulens M. (2016) Mechanisms Linking Colorectal Cancer to the Consumption of (Processed) Red Meat: A Review. *Crit Rev Food Sci Nutr*; 56(16): 2747-2766.
- Derian CK, Damiano BP, Addo MF, Darrow AL, D'Andrea MR, Nedelman M, Zhang HC, Maryanoff BE, Andrade-Gordon P. (2003) Blockade of the thrombin receptor proteaseactivated receptor-1 with a small-molecule antagonist prevents thrombus formation and vascular occlusion in nonhuman primates. *J Pharmacol Exp Ther*; 304: 855-861.
- Descamps OS, Cooney MT, De Backer G, Graham I. (2012) A simple multiplier to calculate the impact of HDL cholesterol on cardiovascular risk estimation using SCORE. *Atherosclerosis*; 222(2): 147-158.
- Dietschy JM. (1998) Dietary fatty acids and the regulation of plasma low density lipoprotein cholesterol concentrations. *J Nutr*; 128: 444S-448S.

- Diplock A, Aggett P, Ashwell M, Bornet F, Fern E, Roberfroid M. (1999) The European comission concerted action on functional foods science in Europe (FUFOSE). Scientific concepts of functional foods in Europe. Consensus document. *Br J Nutr*; 81: S1-S27.
- Dorado M, Gómez-Martín E, Jiménez-Colmenero F, Masoud T. (1999) Cholesterol and fat contents of Spanish commercial pork cuts. *Meat Sci*; 51(4): 321-323.
- DRAE. Real Academia Española. (2014) Diccionario de la lengua española (23ª ed.). Espasa. Madrid.
- Du Clos TW. (2000) Function of C-reactive protein. *Ann Med*; 32: 274-278.
- Durrington P, Mackness B, Mackness M. (2001) Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterios Thromb Vasc Biol*; 21(4): 473-480.
- Ecija JL, Vazquez M. (2001) Hipertensión arterial. En: *Pediatría extrahospitalaria, Aspectos básicos en Atención Primaria*. Muñoz MT, Hidalgo MI, Rubio LA, Clemente J (eds) Ed. Ergón 3ª edición. Madrid; pp: 261-267.
- Eckerson HW, Wyte CM, La Du B. (1983) The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Gen*; 35(6): 1126.
- Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, Fiol M, Gómez-Gracia E, López-Sabater MC, *et al.* (2006) Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*; 145: 1-11.
- FAO. (2004) RAP Publication 2004/33: Report of the regional consultation of the Asia-Pacific network for food and nutrition on functional foods and their implications in the daily diet. Bangkok. FAO. [Accessed Dec 15, 2009]. Available from <http://www.fao.org/docrep/007/ae532e/ae532e00.htm>.
- FAO/OMS. (2010) The Joint FAO/WHO Expert Consultation on Fats and Fatty Acids in Human Nutrition. FAO food and nutrition paper 91. Food and Agriculture Organisation of the United Nations, Roma. ISSN 0254-4725.
- Farré-Rovira R, Frasquet-Pons I. (2001) Carnes y embutidos. En: *Guías alimentarias para la población española. Recomendaciones para una dieta saludable*. Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. IM&C, S.A. Madrid, pp. 19-28.
- Ferguson LR. (2010) Meat and cancer. *Meat Sci*; 84: 308-313.
- Ferrante A. (2007). Obesity-induced inflammation: a metabolic dialogue in the language of inflammation. *J Intern Med*; 262(4): 408-414.

- Festa A, D'Agostino Jr. R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. (2000) Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. *Circulation*; 102: 42-47.
- Finelli C, Padula MC, Martelli G, Tarantino G. (2014) Could the improvement of obesity-related co-morbidities depend on modified gut hormones secretion? *World J Gastr*; 20(44):16649-16664.
- Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, Singh GM, Gutierrez HR, Lu Y, Bahalim AN, *et al.* (2011) National, regional and global trends in body mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*; 377: 557-567.
- Flores Balcázar CD. (2015) Cáncer: regulación molecular con componentes dietéticos. En: *Nutrición molecular*. Gordillo Bastidas D, Gordillo Bastidas E (Eds.). McGraw Hill education. México, pp. 307-328.
- Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre. Curvas y tablas de crecimiento (Estudio longitudinal y transversal). Instituto de Investigación sobre crecimiento y desarrollo. Bilbao. <http://www.aepap.org/crecorbegozo.htm>
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parvin HH, Pedersen O. (2008) Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*; 358(6): 580-591.
- Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. (1999) Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet*; 353: 617-622.
- Gallagher AM, Meijer GW, Richardson DP, Rondeau V, Skarp M, Stasse-Wolthuis M, Tweedie GC, Witkamp R. (2011) A Standardised Approach Towards PROving the Efficacy of Foods and Food Constituents for Health CLAIMs (PROCLAIM): Providing Guidance. *Brit J Nutr*; 106: S16-S28.
- Ganji V, Kafai MR. (2003) Demographic, health, lifestyle, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr*; 77: 826-833.
- García-Quismondo A. (2016) Proteína C reactiva, índice de conicidad y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid. España.

- Genser B, Dias KC, Siekmeier R, Stojakovic T, Grammer T, Maerz W. (2011) Lipoprotein (a) and risk of cardiovascular disease, a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Clin Lab*; 57: 143-156.
- Gesteiro E, Rodriguez-Bernal B, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. (2012) Maternal diets with low healthy eating index or mediterranean diet adherence scores are associated with high cord-blood insulin levels and insulin resistance markers at birth. *Eur J Clin Nutr*; 66: 1008-1015.
- Gesteiro E. (2015) Factores nutricionales, lipoproteicos y hormonales como marcadores precoces de insulinoresistencia y enfermedad cardiovascular en recién nacidos Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid. España.
- Ghaffari T, Nouri M, Irannejad E, Rashidi M. (2011) Effect of vitamin E and selenium supplement on paraoxonase-1 activity, oxidized low density lipoprotein and antioxidant defense in diabetic rats. *BioImpacts*; 1: 121-128.
- Gil Hernández AD. (2010) Nutrigenómica. En: *Tratado de nutrición: Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición*. Sánchez de Medina F (Ed.). Ed. Médica Panamericana. Madrid, vol. 1, pp. 749-806.
- Gómez-Juaristi M, González-Torres L, Bravo L, Vaquero MP, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. (2011) Beneficial effects of chocolate on cardiovascular health. *Nutr Hosp*; 26: 289-292.
- Goran MI, Bergman RN, Cruz ML, Watanabe R. (2002) Insulin resistance and associated compensatory responses in African-American and Hispanic children. *Diabetes Care*; 25: 2184- 2190.
- Gordillo Bastidas D, Gordillo Bastidas E. (2015) Aplicación de la Nutrigenética y nutrigenómica para el diseño de una dieta personalizada. En: *Nutrición molecular*. Gordillo Bastidas D, Gordillo Bastidas E (Eds.) McGraw Hill Education. México, pp. 482-488.
- Gordon DJ, Probsfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR Jr, Bangdiwala S, Tyroler HA. (1989) High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*; 79(1): 8-15.
- Gore MO, McGuire DK. (2009) The 10-year post-trial follow-up of the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): cardiovascular observations in context. *Diab Vasc Dis Res*; 6(1): 53-55.

- Gower BA, Nagy TR, Goran MI. (1999) Visceral fat, insulin sensitivity, and lipids in prepubertal children. *Diabetes*; 48: 1515-1521.
- Green P, Riley J. (1981) Lipid absorption and intestinal lipoprotein formation. *Aust N Z J Med*; 11(1): 84-90.
- Greenhill C. (2016) Diabetes: New mechanism for insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*; 12(5): 249.
- Gruber A. (2014) The role of the contact pathway in thrombus propagation. *Thromb Res*; 133 Suppl 1: S45-47.
- Grundey SM, Hansen B, Smith Jr. SC, Cleeman JI, Kahn RA. (2004) American Heart Association, National Heart Lung and Blood Institute, American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome; report of the American Heart Association/National Heart Lung and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*; 109: 551-556.
- Guerrero-Romero F, Simental-Mendia LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, Jacques-Camarena O, Rodríguez-Morán M. (2010) The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab*; 95: 3347-3351.
- Guize L, Pannier B, Thomas F, Bean K, Jégo B, Benetos A. (2008) Recent advances in metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Arch Cardiovasc Dis*; 101: 577-83.
- Gutiérrez-Fuentes JA. (2016) Diet and risk of cardio-vascular diseases in Spain. The DRECE Project. *An Real Acad Farm*; 82: 172-181.
- Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. (2000) Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation*; 101: 975-980.
- Halton TL, Hu FB. (2004) The effects of high protein diets on thermogenesis, satiety and weight loss: A critical review. *J Am Coll Nutr*; 23(5): 373-385.
- Hansson GK, Libby P. (2006) The immune response in atherosclerosis a double-edged sword. *Nat Rev Immunol*; 6: 508-519.
- Haring B, von Ballmoos MC, Appel LJ, Sacks FM. (2014) Healthy dietary interventions and lipoprotein (a) plasma levels: results from the Omni Heart Trial. *PLoS One* 9(12), e114859.

- Harpel PC, Gordon BR, Parker TS. (1989) Plasmin catlizes binding of lipoprotein (a) to inmovilized fibrinogen and fibrin. *Proce Natl Acad Scie USA*; 86: 3847-3851.
- Harris WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ. (2008) Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis*; 197:12-24.
- Harris WS. (1997) n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr*; 65: 1645S-1654S.
- Haslam DW, James WP. (2005) Obesity. *Lancet*; 366(9492): 1197-1209.
- Hasler CM, Brown AC. (2009) Position of the American Dietetic Association: functional foods. American Dietetic Association. *J Am Diet Assoc*; 109(4): 735-746.
- He K. (2009) Fish, Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease-Eat Fish or Take Fish Oil Supplement? *Prog Cardiovas Dis*; 52(2): 95-114.
- Heinecke J. (2011) HDL and cardiovascular-disease risk –time for a new approach? *N Engl J Med*; 364(2): 170-171.
- Hennekens CH, Andreotti F. (2013) Leading avoidable cause of premature deaths worldwide: case for obesity. *Am J Med*; 126(2): 97- 98.
- Hill AM, Buckey JD, Murphy KJ, Howe PRC. (2007) Combining fish-oil supplements with regular aerobic exercise improves body composition and cardiovascular disease risk factors. *Am J Clin Nutr*; 85: 1267-74.
- Hill, AB. (1965) The environment and disease: Association or causation? Proceedings of the Royal Society of Medicine; 58: 295-300.
- Hong L, Wuk K, Fan D. (2008) Monitoring cholesterol levels: understanding variance and finding the most useful data. *Ann Intern Med*; 149(6): 437.
- Hornstra G. (1989a) Dietary lipids, platelet function and arterial thrombosis. *Wien Klin Wochenschr*; 101: 272-277.
- Hornstra G. (1989b) Effect of dietary lipids on platelet function and thrombosis. *Ann Med*; 21: 53-57.
- Howlett J. (2008) Functional foods from science to health and claims. ILSI Europe Concise monograph series. ILSI Press, Washington, DC.
- Hu FB, Stampfer JM, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, Nathan DM, Manson JE. (2001) The impact of iabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med*; 161: 1717-1723.

- Huang CL, Sumpio BE. (2008) Olive oil, the Mediterranean diet, and cardiovascular health. *J Am Coll Surg*; 207(3): 407-416.
- Hutchinson W, Noble GE, Hawkins PN, Pepys MB. (1994) The pentraxins, C-reactive proetin and serum amyloid P component are cleared and catabolized by hepatocytes in vivo. *J Clin Invest*; 94: 1390-1396.
- Illingworth DG. (1999) New risk for coronary heart disease. *Am J Med*; 107: S19-S21.
- Informe Mercasa sobre Alimentación en España 2015. Disponible en (http://www.mercasa.es/nosotros/alimentacion_en_espana).
- Instituto Omega 3. (2003) Guía de alimentos funcionales. Aranceta J, Serra LI (Coord.) Puleva Food y SENC. Madrid.
- Jain AP1, Aggarwal KK, Zhang PY. (2015) Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*; 19: 441-445.
- Jebb S. (2004) Obesity: causes and consequences. *Women's Health Med*; 1: 38-41.
- Jiménez-Colmenero F, Carballo J, Cofrades S. (2001) Healthier meat and meat products: their role as functional foods. *Meat Sci*; 59: 5-13.
- Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. (1997) The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (INC-VI). *Arch mt Med*; 157: 2413-2446.
- Juonala M, Viikari JS, Ronnemaa T, Marniemi J, Jula A, Loo B-M, Raitakari OT. (2008) Associations of dyslipidemias from childhood to adulthood with carotid intima-media thickness, elasticity, and brachial flow-mediated dilatation in adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 28: 1012-1017.
- Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. (2013) Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol*; 61(11): 1146-1156.
- Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. (2009) Genetically elevated lipoprotein (a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA*; 301(22): 2331-2339.
- Kane JP, Hardman DA, Paulus HE. (1980) Heterogeneity of apolipoprotein B: isolation of a new species from human chylomicrons. *Proceedings of the Nat Acad Sci*; 77(5): 2465-2469.

- Kannel WB, Dawber TR, McGee DL. (1980) Perspectives on systolic hypertension. The Framingham study. *Circulation*; 61(6): 1179-1182.
- Katan B, Grudy SM, Willett WC. (1997) Should a low-fat, high carbohydrate diet be recommended for any one? Beyond low-fat diets. *N Engl J Med*; 337: 563-569.
- Katan MB, Zock PL, Mensink RP. (1995) Trans fatty acids and their effects on lipoproteins in humans. *Annu Rev Nutr*; 15: 473-493.
- Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. (2000) Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*; 85: 2402-2410.
- Kekki M. (1980) Lipoprotein lipase action determining plasma high density lipoprotein cholesterol in adult normolipidaemics. *Atherosclerosis*; 37: 3-50.
- Kelley-Hedgpeeth A, Lloyd-Jones DM, Colvin A, Matthews KA, Johnston J, Sowers MR, Sternfeld B, Pasternak RC, Chae CU; SWAN Investigators. (2008) Ethnic differences in C-reactive protein concentrations. *Clin Chem*; 54: 1027-1037.
- Kelso GJ, Stuart WD, Richter RJ, Furlong CE, Jordan-Starck TC, Harmony JAK. (1994) Apolipoprotein J is associated with paraoxonase in human plasma. *Biochemistry*; 33: 832-839.
- Khan SE, Zinman B, Haffner SM, O'Neill MC, Kravitz BG, Yu D, Freed MI, Herman WH, Holman RR, *et al.* (2006) Obesity is a major determinant of the association of C-reactive protein levels and Metabolic Syndrome in Type 2 Diabetes. *Diabetes*; 55: 2357-2364.
- King P, Peacock I, Donnelly R. (1999) The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*; 48(5): 643-648.
- Klevay LM. (1975) Coronary heart disease: the zinc/copper hypothesis. *Am J Clin Nutr*; 28: 764-770.
- Klurfeld DM. (2015) Research gaps in evaluating the relationship of meat and health. *Meat Sci*; 109: 86-95.
- Koening W. (2003) Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: an update. *Thromb Haemost*; 89: 601-609.
- Koshikawa M, Izawa A, Tomita T, Kumazaki S, Koyama J, Shimodaira S, Ikeda U. (2010) Association between circulating endothelial progenitor cells and the hs-CRP in patients with diabetes. *Br J Diabetes Vas Dis*; 10: 133-137.

- Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW Jr, Kris-Etherton P, Goldberg IJ, *et al.* (2000) AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation*; 102: 2284-2299.
- Kritharides L, Nicholls SJ. (2015) Men and women similar but not identical: insights into LDL-lowering therapy in women from the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. *Future Cardiol*; 11(5): 511-515.
- Kwiterovich PO Jr. (2000) The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein and triglycerides: a current review. *Am J Cardiol*; 86: 5L-10L.
- Kwon JS, Snook JT, Wardlow GM, Hwang DH. (1991) Effects of diets high in saturated fatty acids, canola oil, or safflower oil on platelet function, thromboxane B2 formation, and fatty acid composition of platelet phospholipids. *Am J Clin Nutr*; 54: 341-348.
- Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo D, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, *et al.* (2004) Bioelectrical impedance analysis. Part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*; 23: 1226-1243.
- Lamarche B, Couture P. (2015) Dietary fatty acids, dietary patterns, and lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol*; 26: 42-47.
- Lean ME, Han TS, Deurenberg P. (1996) Predicting body composition by densitometry from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr*; 63: 4-14.
- Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL, Investigators ARiCAS. (2004) Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation*; 109(7): 855-860.
- Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. (2005) Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer; the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA*; 294: 56-65.
- Lefevre M, Kris-Etherton PM, Zhao G, Tracy RP. (2004) Dietary fatty acids, hemostasis, and cardiovascular disease risk. *J Am Diet Assoc*; 104: 410-419.
- Li D, Siriamornpun S, Wahlqvist ML, Mann NJ, Sinclair AJ. (2005) Lean meat and heart health. *Asia Pacific J Clin Nutr*; 14(2): 113-119.
- Livesey G. (2006) A systematic review of the glycaemic response to foods and health. ILSI Europe workshop. Glycaemic response on health. Niza, Francia. 6-8 Diciembre, pp. 82-127.

- López-Miranda J, Pérez-Jiménez F, Ros E, De Caterina R, Badimón L, Covas MI, Escrich E, Ordovás JM, Soriguer F, *et al.* (2010) Olive oil and health: summary of the II international conference on olive oil and health consensus report, Jaén and Córdoba (Spain) 2008. *Nutr Metab Cardiovasc*; 20: 284-294.
- Lotufo PA, Gaziano JM, Chae CU, Ajani UA, Moreno-John G, Buring JE, Manson JE. (2001) Diabetes and all-cause and coronary heart disease mortality among US male physicians. *Arch Intern Med*; 161(2): 242-247.
- Lunec J. (1992) Free radicals: their involvement in disease processes. *Biochim Clin*; 16: 99-108.
- Lunn J, Theobald HE. (2006) The health effects of dietary unsaturated fatty acids. *Nutr Bull*; 31(3): 178-224.
- Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. (1998a) Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol*; 31: 329-336.
- Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkie W, Durrington PN. (1998b) Effect of the human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorphisms on the protection by high density lipoprotein against low density lipoprotein oxidative modification. *FEBS Lett*; 423: 57-60.
- Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Fogelman AM, Berliner J, Lusis AJ, Navab M, Shih D, Fonarow GC. (1998) Paraoxonase and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol*; 9: 319-324.
- MacIver DH, McNally PG, Ollerenshaw JD, Sheldon TA, Heagerty AM. (1990) The effect of short chain fatty acid supplementation on membrane electrolyte transport and blood pressure. *J Hum Hypertens*; 4: 485-490.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, *et al.* (1990) Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*; 335: 765-774.
- Mahmoud FA, Rivera NI. (2002) The role of C-reactive protein as prognostic indicator in advanced cancer. *Curr Oncol Rep*; 4: 250-255.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, *et al.* (2007) 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*; 25(9): 1751-1762.

- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clément D, Coca A, *et al.* (2009) Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*; 27(11): 2121-2158.
- Mancia, G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, *et al.* (2013) ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*; 34: 2159-2219.
- Manninen V, Elo MO, Frick MH, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, *et al.* (1988) Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA*; 260: 641-651.
- Mannisto S, Kontto J, Kataja-Tuomola M, Albanes D, & Virtamo J. (2010) High processed meat consumption is a risk factor of type 2 diabetes in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention study. *Brit J Nutr*; 103(12): 1817-1822.
- Marcovina SM, Albers JJ, Wijsman E, Zhang Z, Chapman NH, Kennedy H. (1996) Differences in Lp(a) concentrations and apo(a) polymorphs between black and white Americans. *J Lipid Res*; 37(12): 2569-2585.
- Martín de Santa Olalla L, Sánchez-Muniz FJ, Vaquero MP. (2009) N-3 fatty acids in glucose metabolism and insulin sensitivity. *Nutr Hosp*; 24: 203-217.
- Martínez-Sesmero M. (2012) Riesgo cardiovascular en el estudio área de Toledo. Tesis Doctoral. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid. España.
- Mata P, Varela O, Alonso R, La Hoz C, De Oya M, Badimon L. (1997) Monounsaturated and polyunsaturated n-6 fatty acid-enriched diets modify LDL oxidation and decrease human coronary smooth muscle cell DNA synthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 17: 2088-2095.
- Mataix J. (2005) Nutrición para educadores (Segunda Edición). Ed. Díaz de Santos. Fundación Universitaria Iberoamericana.
- Mather K, Anderson TJ, Verma S. (2001) Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology. *J Vasc Res*; 38(5): 415-422.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*; 28: 412-419.

- McAfee AJ, McSorley EM, Cuskelly GJ, Moss BW, Wallace JMW, Bonham MP, Fearon AM. (2010) Red meat consumption: an overview of the risks and benefits. *Meat Sci*; 84: 1-13.
- McCully KS. (1996) Homocysteine and vascular disease. *Nature Med*; 2: 386-389.
- Meco JF, Pintó X. (2002) Cálculo del riesgo cardiovascular. *Clin Inves Arteriosclerosis*; 14: 198-208.
- Mensink RP, Aro A, Den Hond E, German JB, Griffin BA, ten Meer HU, Mutanen M, Pannemans D, Stahl W. (2003) PASSCLAIM - Diet-related cardiovascular disease. *Eur J Nutr*; 42 (1):16-27.
- Mensink RP, Katan MB. (1992) Effecto of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a meta-analysis of 27 trials. *Artioscler Thromb*; 12: 911-919.
- Mesa MD, Aguilera CM, Ramírez-Tortosa CL, Gil A, Ramírez-Tortosa MC. (2006) Effect of olive oil on cardiovascular risk factor, LDL oxidation and atherosclerosis development. En: *Olive oil and health*. Quiles JL, Ramírez-Tortosa MC, Yaqoob P (Eds.) Cabi Osfordshire. UK, pp. 194-222.
- Micheel CM, Ball JR. (2010) Evaluation of biomarkers and surrogate endponits in chronic disease. En: *Institute of Medicine of the National Academies*. The National Academies Press. Washington DC.
- Montilla M, Santi MJ, Carrozas MA, Ruiz FA. (2014) Biomarkers of the prothrombotic state in abdominal obesity. *Nutr Hosp*; 31 (3): 1059-1066.
- Montoro-García S, Shantsila E, Lip GY. (2014) Potential value of targeting von Willebrand factor in atherosclerotic cardiovascular disease. *Expert Opin Ther Targets*; 18(1): 43-53.
- Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C (2009) Ingestas recomendadas para la población española. En: *Tablas de composición de alimentos*. 13th Edn. Ediciones Pirámide, Madrid.
- Mørkedal B, Romundstad PR, Vatten LJ. (2011) Informativeness of índices of blood pressure, obesity and serum lipids in relation to ischaemic heart disease mortality: the HUNT-II study. *Eur J Epidemiol*; 26(6): 457-461.
- Muriana FJG. (2002) Efectos cancerígenos de los ácidos grasos omega-3 y oleico. En: *Libro blanco de los omega-3*. Mataix J, Gil A, (Eds.) Puleva Food. Granada, pp. 112-125.
- NCEP. (2001) Adult Treatment Panel III: Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on

- Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III) *JAMA*; 285: 2486-2497.
- Nilsson-Ehle P, Garfinkel AS, Schotz MC. (1980) Lipolytic enzymes and plasma lipoprotein metabolism. *Annu Rev Biochem*; 49(1): 667-693.
- Nofer JR. (2012) Hyperlipidaemia and cardiovascular disease: HDL, inflammation and surprisig results of AIM-HIGH study. *Curr Opin Lipidol*; 23(3): 260-262.
- Nordestgaard G, Varbo A. (2014) Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*; 384: 626-635.
- Norte-Navarro AI, Ortiz-Moncada R. (2011) Spanish diet quality according to the healthy eating index. *Nutr Hosp*; 26: 330-336.
- Nus M, Sánchez-Muniz F, Montero JM. (2008b) Arilesterasa. Aspectos metodológicos y funcionales de una enzima clave en la enfermedad cardiovascular. Parte II. *An R Acad Nac Farm*; 74: 181-201.
- Nus M, Sánchez-Muniz FJ, Sánchez-Montero JM. (2008a) Arilesterasa. Aspectos metodológicos y funcionales de una enzima clave en la enfermedad cardiovascular. Parte I. *An R Acad Nac Farm*; 74: 5-27.
- Nykter M, Kymalainen HR, Gates F, Sjöberg AM. (2006) Quality characteristics of edible linseed oil. *Agric F Sci*; 15(4): 402-413.
- O'Leary DF, Solberg M. (1976) Effect of sodium nitrite inhibition on intracellular thiol group and on the activity of certain glycolytic enzymes in *Clostridium perfringens*. *Appl Environ Microbiol*; 31: 208-212.
- Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. (2013) Prevalence of obesity among adults: United States, 2011-2012. *NCHS Data Brief*; 131: 1-8.
- Olmedilla-Alonso B, Granado-Lorencio F. (2004) Evaluación del efecto funcional: biomarcadores. En: *La carne y productos cárnicos como alimentos funcionales*. Jiménez-Colmenero F, Sánchez-Muniz FJ, Olmedilla-Alonso B (Eds.). Fundación Española de la Nutrición y Editec@Red SL. Madrid.
- Olmedilla-Alonso B, Jimenez-Colmenero F, Sánchez-Muniz FJ. (2013) Development and assessment of healthy properties of meat and meat products designed as functional foods. *Meat Sci*; 95: 919-930.
- Olmedilla-Alonso B, Jiménez-Colmenero F. (2014) Functional meat products; development and evaluation of their health-promoting properties. *Nutr Hosp*; 29(6): 1197-1209.
- OMS. (2014) Global status report on noncommunicable diseases. Geneva.

- OMS. (1998) Programme of Nutrition, Family and Reproductive Health. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneve WHO.
- OMS. (2003) Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas. Serie de informes técnicos OMS (Organización Mundial de la Salud).
- OMS. (2009) Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. In: Geneve (Switzerland): World Health Organization.
- OMS. (2011a) Obesity and Overweight. In Fact Sheet N° 311: World Health Organization.
- OMS. (2011b) Spain. In NCD Country Profiles: World Health Organization.
- OMS. (2011c) Cardiovascular Diseases (CVDs). In Fact Sheet N° 317: World Health Organization.
- OMS. (2011d) Global status report on noncommunicable diseases 2010. In Geneve Switzerland): World Health Organization.
- OMS. (2011e) Diabetes. In Fact Sheet N° 312: World Health Organization.
- OMS. (2015) Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. Lancet Oncol 2015. Disponible en https://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2015/pdfs/pr240_E.pdf.
- OMS. (2016) Controlling the global obesity epidemic. www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/ acceso en 16 de Marzo.
- Oppenheimer GM. (2005) Becoming the Framingham Study 1947-1950. *Am J Public Health*; 95(4): 602-610.
- Oram JF, Alberts JJ, Cheung MC, Bierman EL. (1981) The effects of subfractions of high density lipoproteins on cholesterol efflux from cultured fibroblasts. Regulation of low density lipoprotein receptor activity. *J Biol Chem*; 256: 8348.
- Ordóñez Pereda JA, Anadón Navarro A, Arboix Arzo M, Centrich F, Juárez M, Palou A, Suárez L, Blanch AI, Marín MT. (2008) Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre una cuestión planteada por la Dirección Ejecutiva de la AESAN, en relación con el riesgo de la posible presencia de N-nitrosaminas en productos cárnicos crudos adobados cuando se someten a tratamientos culinarios de asado o fritura. *Revista del Comité Científico de la AESAN*. AESAN 2007-007; 8: 9-40.
- Ordovás JM. (2010) Gene-environment interactions predisposing to type 2 diabetes mellitus. En: *Type 2 diabetes mellitus*. Serrano-Ríos JA. (Ed.). Elsevier. Barcelona, pp. 79-87.

- Ortega RM, López-Sobaler AM, Andrés P, Requejo AM, Aparicio A, Molinero LM. (2004) DIAL software for assessing diets and food calculations. Departamento de Nutrición (UCM) and Alce Ingeniería SA Madrid; (<http://www.alceingenieria.net/nutrición.htm>, accessed February 2014).
- Ortega RM, Requejo AM, Andrés P, Redondo MR, López-Sobaler AM, Quintas ME, Lomban N. (1998) El rombo de la alimentación. Guía útil en la planificación de dietas ajustadas a las pautas recomendadas. *Nutr Clin Diet Hosp*; 16: 35-343.
- Paddon-Jones D, Westman E, Mattes RD, Wolfe RR, Astrup A, Westerterp-Plantenga M. (2008) Protein, weight management, and satiety. *Am J Clin Nutr*; 87(5): 1558S-1561S.
- Palomaki A, Pohjantahti-Maaroos H, Wallenius M, Kankkunen P, Aro H, Husgafvel S, Pihlavan JM, Oksanen K. (2010) Effects of dietary cold-pressed turnip rapeseed oil and butter on serum lipids, oxidized LDL and arterial elasticity in men with metabolic syndrome. *Lipids Health Dis*; 9: 137.
- Pan A, Sun Q, Bernstein AM, Schulze MB, Manson JE, Willett WC, Hu FB. (2011) Red meat consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr*; 94(4): 1088-1096.
- Papazafiropoulou AK, Kardara MS, Pappas SI. (2012) Pleiotropic effects of omega-3 fatty acids. *Recent Pat Endocr Metab Immune Dru Discov*; 6: 40-46.
- Parks JS, Bullock BC. (1987) Effect of fish oil versus lard diets on the chemical and physical properties of low density lipoproteins of nonhuman primates. *J Lipid Res*; 28: 173-182.
- Peng W, Qiang F, Qian Z, Ke Z, Yi L, Jian Z, Chongrong Q. (2016) Therapeutic efficacy of PCSK9 monoclonal antibodies in statin-nonresponsive patients with hypercholesterolemia and dyslipidemia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*; 222: 119-129.
- Pepys MB, Baltz ML. (1983) Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol*; 34: 141-212.
- Pérez-Guisado J, Muñoz-Serrano A, Alonso-Moraga A. (2008) Spanish ketogenic Mediterranean diet: a healthy cardiovascular diet for weight loss. *Nutr J*; 7: 30.
- Pérez-Jiménez F, López-Miranda J, Pinillos D, Velasco MJ, Castro P, Ostos M, Bravo M, Blanco A, Jiménez J. (1998) A high-MUFA and NCEP diet decrease the insulin resistance in young healthy subjects. *Circulation*; 90: 193S.

- Pérez-Jiménez F, López-Segura F, Mataix-Verdú J. (2001) Aceite de oliva y sistema cardiovascular II: trombosis. En: *Aceite de oliva virgen: nuestro patrimonio alimentario*. Mataix-Verdú J (Ed.) Universidad de Granada. Granada, pp. 109-140.
- Pilz S, Tomaschitz A, Ma W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, Cavalier E, Pieber T, Lappe J, Grant WB, Holick MF, Dekker JM. (2011) Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol*; 75: 575-584.
- Piscopo S. (2009) The Mediterranean diet as a nutrition education, health promotion and disease prevention tool. *Public Health Nutr*; 12(9A): 1648-1655.
- Povoa P. (2002) C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med*; 28: 235-243.
- Raes K., De Smet S, Demeyer D. (2004) Effect of dietary fatty acids on incorporation of long chain polyunsaturated fatty acids and conjugated linoleic acid in lamb, beef and pork meat: a review. *Anim Feed Sci Tech*; 113(1-4): 199-221.
- Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, Mark AL. (2005) Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension*; 45(1): 9-14.
- Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. (1963) The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*; 1: 785-789.
- Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J, Fagard R, Verdecchia P, Weber M, *et al.* (2012) Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Trial). *J Am Coll Cardiol*; 59(1): 74-83.
- Reglamento 853/2004, de 29 de Abril de 2004, del Parlamento Europeo y del Consejo, por el que se establecen normas específicas de higiene de los alimentos de origen animal.
- Rifai N, King ME. (1986) Immunoturbidimetric assays of apolipoproteins A, A-I, A-II and B in serum. *Clin Chem*; 32: 957-961.
- Rodríguez-Rodríguez E, López-Plaza B, López-Sobaler AM, Ortega RM. (2011) Prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos españoles. *Nutr Hosp*; 26(2): 355-363.
- Ross R. (1999) Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med*; 340: 115-126.

- Rothenbacher D, Brenner H, März W, Koenig W. (2005) Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers. *Eur Heart J*; 26: 1640-1646.
- Ruiz-Canela M, Martínez-González MA. (2011) Olive oil in the primary prevention of cardiovascular disease. *Maturitas*; 68(3): 245-250.
- Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Guerrero-Romero F, Golledge J, Watts GF. (2016) Efficacy and safety of evacetrapib for modifying plasma lipids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Pharm Des*; 22(5): 595-608.
- Sakamoto K, Mc Carthy A, Smith D, Green KA, Grahame Hardie D, Ashworth A, Alessi DR. (2005) Deficiency of LKB1 in skeletal muscle prevents AMPK activation and glucose uptake during contraction. *EMBO J*; 24: 1810-1820.
- Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, Estruch R, Covas MI, Corella D, *et al.* (2011) Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*; 34: 14-19.
- Saltiel AR, Kahn CR. (2001) Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*; 414: 799-806.
- Samraj AN, Läubli H, Varki N, Varki A. (2014) Involvement of a non-human sialic acid in human cancer. *Front Oncol*; 4: 33.
- Sánchez-Muniz FJ (2004) Alimentos funcionales: Carne y derivados cárnicos. Presente y perspectivas. En: *La Carne y productos cárnicos como alimentos funcionales*. Jiménez Colmenero F, Sánchez-Muniz FJ, Olmedilla B. (Eds.). Fundación Española de la Nutrición. Editec@RED, S.L. Madrid, pp. 39-58.
- Sánchez-Muniz FJ, (editor). (2013) Nutrición y felicidad. Instituto de España. Real Academia Nacional de Farmacia. Madrid, España.
- Sánchez-Muniz FJ, Bastida Codina S. (2013) Lípidos. En: *Libro Blanco de la Nutrición en España*. Varela Moreiras G (Coordinador general). Fundación Española de la Nutrición y Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid, pp. 113-124.
- Sánchez-Muniz FJ, Bastida S, Perea S, Cuesta C, Aragonés A. (1997) Low density lipoprotein in neonates with high cord serum cholesterol levels. *Acta Paediatr*; 86: 414-418.

- Sánchez-Muniz FJ, Bocanegra A, Bastida S, Benedí J. (2013) Algae and cardiovascular health. En: *Functional ingredients from algae for foods and nutraceuticals*. Woodhead Publishing. Sawston, pp. 369–415.
- Sánchez-Muniz FJ, García Linares MC, García Arias MT, Bastida S, Viejo J. (2003) Fat and protein from olive oil fried sardines interact to normallize serum lipoproteins and reduce liver lipids in hypercholesterolemic rats. *J Nutr*; 133: 2302-2308.
- Sánchez-Muniz FJ, Maki KC, Schaefer E, Ordovás JM. (2009) Serum lipids and antioxidant responses in hypercholesterolemic men and women receiving plant sterol esters vary by apolipoprotein E genotype. *J Nutr*; 139: 13-19.
- Sánchez-Muniz FJ, Merinero MC, Rodríguez-Gil S, Ordovás JM, Ródenas S, Cuesta C. (2002) Dietary fat saturation effects apolipoprotein AII levels and HDL composition in postmenopausal women. *J Nutr*; 132: 50-54.
- Sánchez-Muniz FJ, Nus M. (2008) Importancia de la interacción dieta-genética en la prevención cardiovascular. En: *Genética, nutrición y enfermedad*. Vaquero P. (coordinadora general). Instituto Tomás Pascual Sanz y CSIC, EDIMSA. Madrid, pp. 127-144.
- Sánchez-Muniz FJ, Oubiña P, Benedí J, Ródenas S, Cuesta C. (1998) A preliminary study on platelet aggregation in postmenopausal women consuming extra-virgin olive oil and high-oleic acid sunflower oil. *J Am Oil Chem Soc*; 75: 217-223.
- Sánchez-Muniz FJ, Oubiña P, Ródenas, Benedí J, Cuesta C. (2003) Platelet aggregation, thromboxane production and thrombogenic ratio in postmenopausal women consuming high oleic acid-sunflower oil or palmolein. *Eur J Nutr*; 42(6), 299-306.
- Sánchez-Muniz FJ, Sánchez-Montero JM. (1999) Enzymatic methods for the study of thermally oxidized oils and fats. En: *Frying of food. Oxidation, nutrient and non-nutrient antioxidants, biologically active compounds and high temperatures*. Boskou D, Elmadfa I (Eds.). Technomic Publishing Co. Lancaster, pp. 105-142.
- Sánchez-Muniz FJ, Sanz Pérez B. (2014) Importancia de la dieta en la prevención y tratamiento de la obesidad. En: *Primer curso avanzado sobre Obesidad*. Doadrio Villarejo AL, (Ed.) Real Academia Nacional de Farmacia. Madrid.
- Sánchez-Muniz FJ, Varela P, Bastida S, González JM (2001) Enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial y dislipemias. En: *Cuidados farmacológicos y nutricionales en el paciente en la edad avanzada*. Carvajal A, Varela P (Eds).

- Sánchez-Muniz FJ. (2003) Lípidos. En: *Nutrición y dietética*. García-Arias MT, García-Fernández MC (Eds.) Universidad de León. Secretariado de Publicaciones y Medios Audiovisuales. León, pp. 119-133.
- Sánchez-Muniz FJ. (2005) Nuevos alimentos. Realidad y perspectivas de la carne y sus derivados como alimentos funcionales. En: *Derivados cárnicos funcionales: Estrategias y perspectivas*, 1ª edición. Fundación Española de Nutrición (FEN). Madrid, pp. 43-54.
- Sánchez-Muniz FJ. (2007) Aceite de oliva, clave de vida en la cuenca mediterránea. *An Real Acad Farm*; 73: 653-692.
- Sánchez-Muniz FJ. (2012) Dietary fibre and cardiovascular health. *Nutr Hosp*; 27: 40-54.
- Sánchez-Muniz FJ. (2016) Obesity: a very serious public health problema. *An Real Acad Farm*; 82: Special Issue, 6-26.
- Sáyago-Ayerdi SG, Vaquero P, Schultz-Moreira A, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. (2008) Usefulness and controversial issues of middle-chain fatty acids consumption on lipoprotein metabolism and obesity. *Nutr Hosp*; 139: 13-19.
- Schaefer E. (2001) Lipoproteins, nutrition and heart disease. At Seminars in Atherosclerosis at Tufts University. Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Center on Aging at Tufts University. Boston, USA.
- Schaefer EJ, Gleason JA, Dansinger ML. (2009) Dietary fructose and glucose differentially effect lipid and glucose homeostasis. *J Nutr*; 139: 1257S-1262S.
- Seman LJ, DeLuca C, Jenner JL, Cupples LA, McNamara JR, Wilson PW, Castelli WP, Ordovas JM, Schaefer EJ. (1999) Lipoprotein(a)-cholesterol and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *Clin Chem*; 45(7): 1039-1046.
- Sengwayo D, Moraba M, Motaung S. (2013) Association of homocysteinaemia with hyperglycaemia, dyslipidaemia, hypertension and obesity. *Cardiovasc J Afr*; 24: 265-269.
- Serra-Majem L, Trichopoulou A, Ngo de la Cruz J, Cervera P, García Álvarez A, La Vecchia C, Lemtouni A, Trichopoulos D. (2004) International Task Force on the Mediterranean Diet. Does the definition of the Mediterranean diet need to be updated? *Public Health Nutr*; 7: 927-929.
- Serrano Ríos M, Cascales Angosto M, Martínez Larrad MT. (2016) La pandemia de obesidad. Los vínculos fisiopatológicos: disfunción endócrina de la célula adipose. *An Real Acad Farm*; 82 Supl: 1212-1233.

- Serrano-Ríos M, Ordovás JM, Gutiérrez-Fuentes JA. (2011) Obesity, inflammation and the metabolic síndrome. En: *Obesity*. Serrano-Ríos M, Ordovás JM, Gutiérrez-Fuentes JA (Eds.) Elsevier and Fundacion Lilly, Amsterdam.
- Serrano-Ríos M. (2011) Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. The reciprocal impact. En: *Obesity*. Serrano-Ríos M, Gutiérrez-Fuentes JA. (Eds.). Elsevier España. Barcelona, pp. 215-232.
- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. (2010) Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*; 87(1): 4-14.
- Shin MJ, Blanche PJ, Rawlings RS, Fernstrom HS, Krauss RM. (2007) Increased plasma concentrations of lipoprotein(a) during a low-fat, high-carbohydrate diet are associated with increased plasma concentrations of apolipoprotein C-III bound to apolipoprotein B-containing lipoproteins. *Am J Clin Nutr*; 85: 1527-1532.
- Siedel J, Scheifer S, Rosseneu M, Bergeaud R, de Keersgieter W, Pautz B, Vinaimont N, Ziegenhorn J. (1988) Immunoturbidimetric method for routine determinations of apolipoproteins A-I, A-II and B in normo- and hyperlipemic sera compared with immunonephelometry. *Clin Chem*; 34: 1821-1825.
- Siekmeier R, März W, Scharnagl H, Nauck M, Mayer H, Wieland H, Groß W, Seiffert UB. (1996) Bestimmung von Lipoprotein (a): Vergleich eines neuen latexverstärkten immunoturbidimetrischen Assay mit einem immunoradiometrischen Assay. *J Lab Med*; 20: 294-300.
- Simes RJ. (1995) Prospective meta-analysis of cholesterol-lowering studies: the prospective pravastatin Pooling (PPP) Project and the Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. *Am J Cardiol*; 76(9): 122C-126C.
- Sinha R, Cross AJ, Graubard BI, Leitzmann MF, Schatzkin A. (2009) Meat Intake and Mortality A Prospective Study of Over Half a Million People. *Arch Int Med*; 169(6): 562-571.
- Skulas-Ray AC, Alaupovic P, Kris-Etherton PM, West SG. (2015) Dose-response effects of marine omega-3 fatty acids on apolipoproteins, apolipoprotein-defined lipoprotein subclasses, and Lp-PLA2 in individuals with moderate hypertriglyceridemia. *J Clin Lipid*; 9: 360-367.
- Smirk FH, Veale AM, Alstad KS. (1959) Basal and supplemental blood pressures in relationship to life expectancy and hypertension symptomatology. *N Z Med J*; 58: 711-735.

- Smith CE, Arnett DK, Corella D, Tsai MY, Lai CQ, Parnell LD, Lee YC, Ordovás JM. (2012) Perilipin polymorphism interacts with saturated fat and carbohydrates to modulate insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*; 22: 449-455.
- Sniderman A, Thanassoulis G, Couture P, Williams K, Alama A, Furberg CD. (2012) Is lower and lower better and better? A re-evaluation of the evidence from the Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration meta-analysis for low-density lipoprotein lowering. *J Clin Lipidol*; 6(4): 303-309.
- Sociedad Española de la Nutrición. (2008) Departamento de Nutrición, Ingestas recomendadas de energía y nutrientes para la población española (revisadas in 2008) En: *Tablas de composición de alimentos*. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C (Eds). Pirámide. Madrid.
- Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). (2000) Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)*; 115: 587-597.
- Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Lehto S, Rönnemaa T. (2004) Elevated plasma homocysteine is an independent predictor of coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*; 140: 94-100.
- Staessen JA, Wang JG, Thijs L. (2003) Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens*; 21: 1055-1076.
- Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, Blanche PJ, Holl LG, Sacks FM, Hennekens CH. (1996) A prospective study of triglyceride level, low density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA*; 276: 882-888.
- Steinberg D. (1997) Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem*; 272(34): 20963-20966.
- Surya II, Gorter G, Mommersteeg M, Akkerman JW. (1992) Enhancement of platelet functions by low density lipoproteins. *Biochim Biophys Acta* 11, 1165(1): 19-26.
- Tani S, Saito Y, Anazawa T, Kawamata H, Furuya S, Takahashi H, Iida K, Matsumoto M, Washio T, *et al.* (2011) Low-density lipoprotein cholesterol/apolipoprotein B ratio may be a useful index that differs in statin-treated patients with and without coronary artery disease: A case control study. *Int Heart J*; 52: 343-347.
- Teng KT, Chang CY, Kanthimathi MS, Tan AT, Nesaretnam K. (2015) Effects of amount and type of dietary fats on postprandial lipemia and thrombogenic markers in individuals with metabolic syndrome. *J Atheros*; 242(1): 281-287.

- The Clinic. (2015) Obesos en el mundo. Informe de Enero 2105. <http://www.theclinic.cl/2015/01/25/este-es-elmapa-de-la-obesidad-en-el-mundo/>.
- The Homocysteine Studies Collaboration. (2002) Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*; 288: 2015-2022.
- Thompson AK, Minihane M, Williams CM. (2011) Trans fatty acids, insulin resistance and diabetes. *Eur J Clin Nutr*; 65: 553-564.
- Thompson D, Pepys MB, Wood SP. (1999) The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure*; 7 (2): 169-177.
- Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang CH, Stampfer M. (2004) Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction and death. The Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA*; 291: 565-575.
- Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E, Siasos G, Latsios G, Tentolouris K, Stefanadis C. (2013) Diabetes mellitus-associated vascular impairment: novel circulating biomarkers and therapeutic approaches. *J Am Coll Cardiol*; 62(8): 667-676.
- Trpkovic A, Resanovic I, Stanimirovic J, Radak D, Mousa SA, Cenic-Milosevic D, Isenovic ER. (2015) Oxidized low-density lipoprotein as a biomarker of cardiovascular diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci*; 52: 70-85.
- Tsimikas S. (2016) Lipoprotein(a): novel target and emergence of novel therapies to lower cardiovascular disease risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*; 23(2): 157-164.
- Unger G, Benozzi S, Perruzza F, Pennacchiotti G. (2014) Triglycerides and glucose index: A useful indicator of insulin resistance. *Endocrinol Nutr*; 61(10): 533-540.
- Valdez R. (1991) A simple model-based index of abdominal adiposity. *J Clin Epidemiol*; 44: 955-6.
- Varga-Szabo D, Pleines I, Nieswandt B. (2008) Cell adhesion mechanisms in platelets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 28: 403-412.
- Vázquez J, Sánchez-Muniz FJ. (1994) Proteínas de pescado y metabolismo del colesterol. *Rev Esp Cienc Tecnol Alimen*; 34: 589-608.
- Vázquez-Velasco M, González-Torres L, Olivero-David R, Bastida S, Benedí J, Sánchez-Reus M, González-Muñoz M, Sánchez-Muniz FJ. (2013) Lipoproteinemia and

- arylesterase activity in Zucker Fa/Fa rats fed glucomannan/spirulina-enriched squid-surimi. *Eur J Lipid Sci Tech*; 115(11): 1274-1283.
- Vignini A, Nanetti L, Moroni C, Testa R, Sirolla C, Marra M, Cenerelli S, Gregori A, Fumelli D, *et al.* (2008) Platelet nitric oxide production an IR: relation with obesity and hypertriglyceridemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*; 18: 553-558.
- Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. (2004) Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J*; 25(14): 1197-207.
- Villar F, Maiques A, Brotons C, Torcal J, Lorenzo A, Vilaseca Canals J. (2001) Prevención cardiovascular en atención primaria. *Aten Primaria*; 28: 13-27.
- Wakabayashi I, Daimon T. (2015) The “cardiometabolic index” as a new marker determined by adiposity and blood lipids for discrimination of diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*; 438: 274-278.
- Wald NJ, Hackshaw AK, Frost CD. (1999) When can a risk factor be used as a worthwhile screening test? *BMJ*; 319(7224): 1562-1565.
- Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. (2004) The ApoB/ApoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med*; 42: 1355-1363.
- WCRF/ AICR. (2007) Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante Jr AW. (2003) Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Inv*; 112(12): 1796.
- Welch GN, Loscalzo J. (1998) Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*; 338: 1042-1050.
- Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, Isles C. (2005) Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent?: results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley Survey. *Diabetes Care*; 28(7): 1588-1593.
- Wierzbicki AS. (2007) Homocysteine and cardiovascular disease: a review of the evidence. *Diab Vasc Dis Res*; 4(2): 143-150.
- Wilding JP. (2007) The importance of free fatty acids in the development of Type 2 diabetes. *Diabet Med*; 24: 934-945.

- Wilson C. (1935) Some recent advances in cardiovascular disease. *Br Med J*; 1(3863): 93-96.
- Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz II, Kannel WB. (1998) Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation*; 97: 1837-1847.
- Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, *et al.* (2015) A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*; 373(22): 2103-2116.
- Wyness L, Weichselbaum E, O'Connor A, Williams EB, Benelam B, Riley H, Stanner, S. (2011) Red meat in the diet: an update. *Nutr Bull*; 36(1): 34-77.
- Yan RT, Fernandes V, Yan AT, Cushman M, Redheuil A, Tracy R, Vogel-Claussen J, Bahrami H, Nasir K, Bluemke DA, *et al.* (2010) Fibrinogen and left ventricular myocardial systolic function: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am Heart J*; 160: 479-486.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, *et al.* (2005) Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*; 366(9497): 1640-1649.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, *et al.* (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*; 364(9438): 937-952.
- Zamora Navarro S, Varela Moreiras G, Varela Mosquera G. (2010) Evolución de la Nutrición. En: *Bases Fisiológicas y Bioquímicas de la Nutrición*. Tomo I, Sánchez de Medina F. (coordinador). Tratado de Nutrición. (Gil A, Ed.). Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, pp.1-16.
- Zamora S. (2016) Consumo de carne roja y salud. Editorial SEÑ, Enero 2016.

ANEXOS

ANEXO I

Hoja de Menús

PRIMER DÍA

Fecha:

Día de la semana:

Hora:	DESAYUNO
Lugar:	
Hora:	MEDIA MAÑANA
Lugar:	
Hora:	COMIDA
Lugar:	
Hora:	MERIENDA
Lugar:	
Hora:	CENA
Lugar:	
Hora:	OTRAS
Lugar:	



ANEXO II



FIG. 96



FIG. 97



FIG. 98

ANEXO III

INFORMACIÓN del estudio: *Efecto del consumo de productos cárnicos (salchichas y patés), reformulados con un perfil lipídico optimizado, en sujetos con hipercolesterolemia leve y sobrepeso.*

Investigadores:

Begoña Olmedilla Alonso. Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).

Francisco Jiménez Colmenero (ICTAN. CSIC).

Francisco Sánchez Muniz. Facultad Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

Centros:

Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Madrid.

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

Proyecto financiado por el programa Consolider-Ingenio 2010, CARNISENUSA CSD 2007-00016. Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica (I+D+I), Ministerio de Ciencia y Tecnología.

Introducción

A través de esta hoja de información deseamos que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello, léala con atención y le aclararemos las dudas que le puedan surgir. También puede consultar con las personas que considere oportuno antes de aceptar su participación.

Diversas instituciones como la Asociación Estadounidense del Corazón (*American Heart Association*, AHA), la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), han propuesto pautas nutricionales para disminuir la elevada incidencia de las enfermedades cardiovasculares (ECV), enormemente relacionadas con la dieta y la calidad lipídica de los alimentos consumidos. Dentro de estas pautas se establecen unas ingestas recomendadas para las grasas y el tipo de grasa a consumir en la dieta, promoviéndose una disminución en el consumo de grasas animales frente a las de origen vegetal y marino.

De acuerdo con las ingestas recomendadas por la Organización Mundial de la Salud, en términos de energía total, la cantidad de ácidos grasos saturados (AGS) no debería pasar del 10%, la de ácidos grasos poliinsaturados (AGP) del 6-10% (donde del 5-8% debería ser de omega-6 y del 1-2% de omega-3) y alrededor de un 10-15% debería provenir de ácidos grasos monoinsaturados (AGM). En cuanto a los ácidos grasos omega-3, las recomendaciones están entre 1,4 y 3 g/día o incluso valores superiores, mientras que para los ácidos grasos omega-3 de cadena larga estas recomendaciones oscilan entre 180-1000 mg/día (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria, EFSA).

El consumo de patés y salchichas está bastante extendido dentro de la población española y el tipo de grasa utilizada en estos productos les confiere una composición nutricional (a nivel de grasas) que se aleja de las recomendaciones nutricionales. Es por ello por lo que, en el Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición, se han fabricado productos cárnicos (salchichas y patés) con grasas más saludables y en proporciones adecuadas respecto a las ingestas recomendadas. La reformulación de productos cárnicos tipo paté o salchichas se ha llevado a cabo mediante la incorporación de aceites vegetales (de oliva y de linaza) ricos en

ácidos grasos poli y monoinsaturados, así como de un aceite de pescado que aporta al producto ácidos grasos omega-3 de cadena larga.

Los productos que se consumirán en este estudio contienen una cantidad de ácidos grasos omega-3 entre 2,5 g/100 g (de los cuales 2 g son de ácido alfa linolénico y 0,5 g de ácidos docosahexaenoico y eicosapentaenoico) y 3,7 g/100 g (de los cuales 2,7 g son de ácido alfa linolénico y 0,69 g de ácidos docosahexaenoico y eicosapentaenoico).

Este estudio se lleva a cabo en el Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos y Nutrición (CSIC), en colaboración con la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid. El **objetivo** es valorar el efecto del consumo de productos cárnicos (salchichas y patés) con una composición grasa modificada (sustituyendo la grasa animal por aceites de origen vegetal y marino) sobre los niveles de colesterol, triglicéridos y diversos marcadores de estatus antioxidante e inflamatorio, así como de la presión arterial.

Descripción general del estudio

Los participantes deben ser mayores de edad y tener un índice de masa corporal entre 25 y 30 kg/m², una concentración de colesterol en sangre en el rango entre 200 y 250 mg/dl, no deben utilizar fármacos, suplementos dietéticos ni ningún otro producto para controlar su peso, ni fármacos antihipertensivos, así como tampoco consumir de forma habitual alimentos enriquecidos con ácidos grasos omega-3 (ej. en huevos, leche, galletas, pescados enlatados). Los voluntarios deben estar dispuestos a consumir 200 g de salchichas y 250 g de paté a la semana.

En el estudio participarán 32 personas durante 20 semanas (5 meses). El estudio se divide en tres periodos en los cuales se consumen productos cárnicos con diferente contenido de grasa y se realizará en el orden siguiente (por motivos de producción de los productos):

1ª parte: productos cárnicos con 15 % de grasa (se reduce la cantidad de grasa del producto tipo).

Estos productos se obtienen a partir de la materia prima utilizada industrialmente para la elaboración de salchichas y patés (carne y tocino de cerdo e hígado en el caso de los patés) reduciendo la cantidad grasa hasta un 15% mediante procedimientos tecnológicos utilizados por la industria alimentaria.

2ª parte: productos cárnicos con 15 % de grasa (que aportarán 1,9 g de ácidos grasos omega-3 /día).

Los productos consumidos en esta segunda parte del estudio son elaborados de la misma forma que se indica en el apartado anterior, pero con la diferencia de que el tocino es sustituido aquí por una mezcla de aceites de origen vegetal y marino (elaborada a partir de materias primas adquiridas a proveedores de industrias alimentarias).

3ª parte: productos cárnicos control (del tipo de los que se encuentran habitualmente en el mercado), con 30% de grasa el paté y 18 % de grasa las salchichas.

Cada uno de estos periodos tiene una duración de 4 semanas y entre periodos hay un espacio de cuatro semanas sin aporte de los productos cárnicos en estudio y en el que pueden seguir con hábitos de alimentación habituales.

Los participantes acudirán al ICTAN (C/ José Antonio Novais, 4. Madrid-28040) en seis ocasiones a lo largo del estudio, en ayunas (de 10 h), para la extracción de sangre (aprox. 15 ml) y con una muestra de orina (la primera de la mañana).

Al inicio de cada uno de los tres periodos de intervención, se entregarán los envases de paté y salchichas, que deberán permanecer almacenados en refrigeración. Los paquetes abiertos deberán consumirse en un plazo máximo de 7 días.

Esquema del estudio:

Día 0: Inclusión de los sujetos tras ser informados y firmar su consentimiento. Extracción de sangre y recogida de muestra de orina, medida de parámetros antropométricos (peso, talla, perímetro cintura) y medición de la presión arterial. Entrega de los envases de paté y salchichas (15% grasa).

Día 29: Extracción de sangre y recogida de muestra de orina, medida de parámetros antropométricos y medición de la presión arterial.

Fin de la primera parte del estudio e inicio de un período de 4 semanas sin intervención dietética.

Día 58: *Inicio del segundo periodo de intervención.*

Extracción de sangre y recogida de muestra de orina, medida parámetros antropométricos y medición de la presión arterial. Entrega de los envases de paté y salchichas (15% grasa, conteniendo ácidos grasos omega-3).

Día 87: Extracción de sangre y recogida de muestra de orina, medida parámetros antropométricos y medición de la presión arterial.

Fin de la segunda parte del estudio e inicio de un período de 4 semanas sin intervención dietética.

Día 116: *Inicio del tercer periodo de intervención.* Extracción de sangre y recogida de muestra de orina, medida parámetros antropométricos y medición de la presión arterial. Entrega de los envases de paté y salchichas (tipo de los habituales en el mercado).

Día 145: Extracción de sangre y recogida de muestra de orina, medida parámetros antropométricos y medición de la presión arterial. *Finalización del estudio.*

Beneficios esperables del estudio

Los productos cárnicos utilizados en este estudio están elaborados para mejorar su perfil graso respecto a los productos del mismo tipo existentes en el mercado. Contienen menos AGS y mayor cantidad de AGP y AGM aportados por los aceites vegetales, así como un alto contenido en ácidos grasos omega-3. La modificación del perfil lipídico de los productos cárnicos intenta contribuir a alcanzar las recomendaciones nutricionales establecidas por la Organización Mundial de la Salud y de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria.

Los AGM tienen efectos a nivel del perfil lipídico del suero, aumentando el HDL colesterol y disminuyendo los triglicéridos, mientras que los AGP disminuyen los contenidos del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad manteniendo los niveles del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad. Dentro de los AGP, los AGP omega-3 de cadena larga reducen el nivel de triglicéridos en suero y están asociados con reducción de riesgo de contraer enfermedad cardiovascular.

Por ello, se espera que el aporte de los ácidos grasos (y su proporción) en los productos cárnicos en estudio contribuyan, dentro del contexto de una dieta variada, a una variación beneficiosa en el perfil lipídico de los voluntarios.

Participación voluntaria

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento.

Confidencialidad

La identidad de los participantes estará preservada durante la manipulación de muestras y de datos, de acuerdo a la Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD) 15/1999 de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, así como el R.D. 1720/2007, que aprueba el reglamento de desarrollo de la LOPD. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al investigador principal del estudio. El estudio se lleva a cabo siguiendo la normativa legal vigente española que regula la investigación clínica en humanos (Ley 14/2007).

Compensación económica

Se contempla una pequeña compensación económica de 300 euros por los gastos derivados de la participación (ej. para transporte, desayunos).

Otra información relevante

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda.

Mientras permanezca en este estudio no deberá participar en ningún otro ensayo clínico.

Gracias por su interés.

Si desea participar, preguntar cualquier duda o solicitar más explicaciones, puede contactar con:

Dra. Begoña Olmedilla Alonso
Dpto de Metabolismo y Nutrición.
Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición. CSIC.
Tel: 915492300 ext 392
e-mail: Bolmedilla@ictan.csic.es

ANEXO IV

Consentimiento informado

Estudio: **Efecto del consumo de productos cárnicos (salchichas y patés), reformulados con un perfil lipídico optimizado, en sujetos con hipercolesterolemia leve y sobrepeso.**

Proyecto del programa Consolider-Ingenio 2010, CARNICENUSA CSD 2007-00016.

Investigadores: Begoña Olmedilla Alonso (ICTAN)
Gonzalo Delgado Pando (ICTAN)
Francisco Sánchez Muniz (UCM)

Centros:

Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición (ICTAN). CSIC. C/ José Antonio Novais, 10. 28040-Madrid.
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid (UCM).

Yo, (nombre y apellidos).....
con DNI nº, residente en
calle/ plaza
he recibido la información necesaria por parte del Dr/a
sobre el proyecto titulado “Efecto del consumo de productos cárnicos (salchichas y patés), reformulados con un perfil lipídico optimizado, en sujetos con hipercolesterolemia leve y sobrepeso” que se lleva a cabo en el ICTAN del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

Considero que la información recibida ha sido relevante, clara y suficiente, la he entendido y he formulado todas las preguntas y dudas que me ha podido suscitar, habiendo sido respondidas satisfactoriamente en su totalidad.

Entiendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones. Por tanto, presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Accedo a que las muestras de sangre obtenidas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con el objetivo del estudio actual: Sí / No

Madrid, de de 2011

Fdo:
Nombre y firma del investigador

Fdo:
Nombre y firma del voluntario

**D^a. LOURDES CABRERA GARCÍA, SECRETARIA DEL COMITÉ ETICO DE
INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA
DE HIERRO MAJADAHONDA DE MADRID**

C E R T I F I C A

Que dicho Comité ha evaluado el proyecto de investigación titulado:

**“EFECTO DEL CONSUMO DE PRODUCTOS CÁRNICOS (SALCHICHAS Y
PATÉS), REFORMULADOS CON UN PERFIL LIPÍDICO OPTIMIZADO, EN
SUJETOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA LEVE Y SOBREPESO”**

del que es investigadora principal la Dra. Begoña Olmedilla Alonso,
considerando que su planteamiento es correcto desde el punto de vista metodológico y
ético. Acta nº 261 de fecha 20/12/10

En Madrid, a 13 de diciembre de 2010



Hospital Universitario
Puerta de Hierro
Majadahonda
SaludMadrid
Comunidad de Madrid
Comité Ético de Investigación
Clínica

Fdo.: Dra. Cabrera García
Secretaria C.E.I.C.